FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 369

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Jean MÜLLER

Né le 1er Octobre 1899, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE de la MÉDICATION DIURÉTIQUE

Président : M. le Professeur F. BEZANÇON

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VIe Arr.)

1930

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — **THÈSE** — N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Jean MÜLLER

Né le 1er Octobre 1899, à Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE de la MÉDICATION DIURÉTIQUE

Président : M. le Professeur F. BEZANÇON

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VIe Arr.)

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER
I. — Professeurs	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Hydrologie et thérapeutique et climatologie	M. VILLARET
Thérapeutique	LŒPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZAR
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Clinique médicale	CARNOT BEZANÇON ACHARD Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILLEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et Psychiatrie.	CADENAT....	Pathologie chirurgicale
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	CATHALA....	Pathologie médicale.
BENARD Henri.	Pathologie médicale.	CHABROL....	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.	CHEVALIER..	Pathologie médicale.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.	De GAUDAR D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale	DOGNON....	Physique.
BRULE.....	Pathologie médicale.	DONZELOT...	Pathologie médicale.

MM.		MM.	
ÉCALLE.....	Obstétrique.	MOREAU.....	Pathologie médicale.
FEY.....	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale
GARNIER.....	Pathologie expérimentale	MOURE.....	Pathologie chirurgicale
GASTINEL....	Bactériologie.	MULON.....	Histologie.
GATELLIER..	Pathologie chirurgicale.	OBERLING...	Anatomie pathologique
GIROUD.....	Histologie.	OLIVIER.....	Anatomie.
HARVIER.....	Pathologie médicale	PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
HOVELACQUE	Anatomie.	PORTES.....	Ostétrique.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.	QUENU.....	Pathologie chirurgicale
JOANNON....	Hygiène.	RICHET, Fils	Physiologie.
LABBE Henri	Chimie biologique.	SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
LAROCHE....	Parasitologie.	VALLERY-RADOT	
LEMAITRE...	Oto-rhino-laryngologie	(Pasteur)....	Pathologie médicale.
LEROUX.....	Anatomie pathologique.	VAUDESCAL..	Obstétrique.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.	VELTER.....	Ophtalmologie.
LIAN.....	Pathologie médicale.	VERNE.....	Histologie.
MERCIER (F).	Pharmacologie.	VIGNES.....	Obstétrique.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET....	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
DEMELIN....	Obstétrique.	ZIMMERN....	Physique.
GUENIOT.....	Obstétrique.		
LEQUEUX....	Obstétrique.		

IV. — Agrégés chargés du cours de clinique à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE....	Clinique chirurgicale.	LE LORIER..	Clinique obstétricale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	LERI.....	Clinique médicale.
CHEVASSU...	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL		PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ..	Clinique chirurgicale.

V. — Chargés de cours

MM.	
MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE..... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE LE DOCTEUR PAUL MULLER

Je dédie cette thèse en témoignage de ma filiale reconnaissance.

A MA FEMME

En faible témoignage de ma grande affection.

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage d'affectueuse gratitude.

A MON AMI LE DOCTEUR JULIEN ROUART

Meis et Amicis.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR BEZANÇON

Professeur de Clinique Médicale

à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Commandeur de la Légion d'honneur

Qui, après nous avoir fait si souvent profiter de son expérience et de son enseignement clinique, a bien voulu nous faire l'Honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance et de notre dévouement.

A MON MAITRE

LE DOCTEUR MAURICE RENAUD

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

Dont nous avons eu l'honneur d'être pendant trois ans l'élève.

Il s'est montré pour nous plus qu'un maître, qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse affection, de notre reconnaissance et de notre dévouement.

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-FRÈRE

LE DOCTEUR ALBERT LEBLANC

Médecin des Hôpitaux

Qui a été pour moi l'exemple vivant du savoir, de la probité et du dévouement professionnel.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stages

Monsieur le Professeur ACHARD.

Monsieur le Docteur DUFOUR.

Monsieur le Docteur SOULIGOUX (in memorian).

Monsieur le Professeur RUDAUX.

Externat

Monsieur le Professeur LEJARS.

Monsieur le Professeur agrégé BROCQ.

Monsieur le Professeur agrégé THIROLOIX

Monsieur le Professeur LEREBOULLET.

Monsieur le Professeur agrégé METZGER.

Monsieur le Docteur M.-P. WEIL.

Monsieur le Docteur FLANDIN.

AUX DOCTEURS

FÈVRE, PELLISSIER, JUGE, BUDAUX et MIGET

INTRODUCTION

La modification de la diurèse est une des plus anciennes préoccupations de la médecine. Pour des raisons multiples, variant avec chaque époque, l'état de la fonction urinaire est toujours resté la pierre de touche du pronostic des maladies. Par suite de la confusion inconsciente et excusable, qui, à certaines époques, existait entre les médicaments symptomatiques et la médication étiologique, on avait tendance à croire que le rétablissement de la Diurèse, suffisait à amener la guérison des maladies. Et c'est pour cette raison que, pendant toute la période empirique de la médecine jusqu'à la fin du XVIII[e] siècle, les indications de la médication diurétique ont été très étendues. A cette époque on semble réagir contre l'usage immodéré des diurétiques. Ceux-ci diminuent progressivement d'importance ; leurs indications se restreignent et, à l'extraordinaire abondance des médicaments à prétention diurétique, succède une période de pauvreté relative. Cette période de disgrâce, correspondant à la première moitié au XIX[e] siècle, a été salutaire, ainsi que le

prouve l'évolution ultérieure de la médication diurétique. Au cours de ces quarante dernières années en effet, cette branche de la thérapeutique se reconstruit entièrement sur des bases nouvelles, plus solides et plus conformes à l'esprit scientifique de la médecine moderne.

Nous efforcer de fixer l'état actuel de nos connaissances sur la diurèse et les médicaments diurétiques, tel est le but de notre très modeste contribution. Nous nous rendons parfaitement compte des difficultés que nous rencontrerons, en voulant décrire l'aspect momentané d'une question en pleine évolution. La médecine pratique doit cependant profiter le plus rapidement possible des conquêtes des sciences expérimentales qui semblent actuellement en constituer la base. Tout en demeurant sur un terrain essentiellement pratique nous essaierons de dégager les applications possibles des théories physiologiques actuelle sur la médication diurétique.

Malgré tous les remaniements qu'ont subis les sciences médicales depuis l'avènement de l'ère scientifique la force de la tradition est telle, que nous ne cessons de découvrir des vestiges de doctrines anciennes dans les plus modernes de nos conceptions et de nos procédés. Pour bien se rendre compte de l'état actuel d'une question, il est indispensable d'en connaître l'évolution du moins dans ses grandes lignes. Nous consacrerons donc notre premier chapitre à l'étude historique des médicaments diurétiques.

L'emploi raisonné de cette médication doit reposer sur une base physiologique. Quoique notre ignorance soit encore très grande, quant au mécanisme physiolo-

gique intime de la fonction urinaire, il paraît impossible d'établir une classification des agents modificateurs de la diurèse, sans rappeler le peu de notions qui semblent acquises sur ce sujet. Nous consacrerons donc notre deuxième chapitre à un résumé rapide de la physiopathologie de la diurèse.

Pour la commodité de l'exposition et en raison de l'incertitude des classifications physiologiques, nous décrirons les agents diurétiques groupés d'après leur provenance.

Les diurétiques dont le principe actif est un corps appartenant à la chimie minérale seront traités au chapitre III : ceux qui font partie du règne végétal au chapitre IV et ceux qui proviennent du règne animal au chapitre V.

Nous compléterons cet exposé sommaire par une rapide étude critique, au cours de laquelle nous resterons sur un terrain exclusivement pratique. Dans notre dernier chapitre nous résumerons donc les indications des principaux diurétiques. Nous indiquerons les résultats que l'on peut en attendre et nous préciserons l'emploi des principaux d'entre eux.

Malgré toutes les précautions que nous prenons de ne retenir des faits récents, que ceux qui nous semblent nettement établis et universellement admis, il nous paraît indispensable de souligner le caractère nécessairement provisoire et fragile d'une pareille mise au point. Il est possible que des faits que nous considérons aujourd'hui comme définitivement acquis, s'avèrent demain comme entachés de graves erreurs. Eventualité fort heu

reuse du reste, car malgré les progrès considérables que la médication diurétique a réalisés au cours de ces dernières années, le nombre des lacunes à combler et des points à éclaircir reste considérable.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

On sait le rôle primordial que jouait la diurèse, dans les préoccupations médicales de nos ancêtres. Le Bocal d'urines, autant peut-être que la seringue, fut considéré comme une sorte d'emblême de la médecine. De nombreux tableaux des maîtres hollandais, représentant des praticiens en train d'examiner attentivement les urines de leurs malades, témoignent de l'importance considérable que devaient jouer celles-ci dans le diagnostic et le pronostic des maladies. Puisque de l'état de la diurèse, on semblait préjuger de la vie et de la mort, comment ne pas chercher à modifier dans un sens favorable l'élimination urinaire ?

D'après un grand nombre de documents il semble que la médication diurétique soit aussi vieille que la médecine elle-même. Nous ne pouvons entreprendre ici de rappeler tous les médicaments qui ont servi à modifier la diurèse pendant 3.000 ans ; leur nombre est incalculable. Nous insisterons surtout sur ceux que nous em-

ployons encore actuellement. Nous profiterons également de cette revue historique pour esquisser l'évolution des idées sur le mode d'action et sur les indications de ces agents thérapeutiques.

L'existence de la médication diurétique paraît être antérieure à Hippocrate et nous serons forcés de manquer à la tradition en citant quelques substances employées dans un but curatif par les peuples anciens.

Les Egyptiens paraissent avoir fait un usage très large des diurétiques. Parmi ceux-ci le nitre est certainement le plus ancien. Pendant très longtemps l'azotate de Potassium que contiennent le nitre et le Salpêtre est la seule substance minérale employée comme diurétique.

D'ailleurs le Potassium est vraisemblablement le principe actif des très nombreuses plantes qui forment l'arsenal thérapeutique diurétique de la médecine ancienne de l'Inde et de la Chine. L'usage de la prêle, de l'alkékenge du fenouil remontent à la médecine chinoise, qui utilisait également l'oignon et l'ail, dont les propriétés diurétiques sont encore admises universellement. Nous connaissons assez bien la thérapeutique employée par les peuplades de l'Amérique précolombienne et nous savons que la tisane de graine de Maïs, la poudre de Cloportes, médicaments qui ont connu en Europe une vogue extraordinaire, étaient utilisées par les anciens Mexicains, ainsi du reste que le cacao, dont nous extrayons aujourd'hui la théobromine.

L'art médical de tous ces peuples est peu en dehors de la série hippocratique, dont dérive par filiation directe la médecine actuelle. Le Père de celle-ci est incon-

testablement Hippocrate qui semble avoir une idée arrêtée sur la provenance et le rôle de la sécrétion urinaire. Le Rein est l'organe qui sépare les superfluités du sang sous l'influence de l'esprit vital : Pour activer cette séparation il recommande surtout *l'eau* qui serait, d'après lui, le meilleur des diurétiques. Il conseille également la saignée, qui à sa suite connut une période de vogue analogue à celle dont elle jouira aux XVII^e^ et XVIII^e^ siècle.

Les diurétiques végétaux sont relativement peu utilisés par Hippocrate, qui conseille seulement l'emploi du persil, de l'asperge, de l'ail et de l'oignon. Tous ces médicaments sont restés classiques jusqu'au siècle dernier, nous n'y reviendrons plus. Les Grecs utilisaient encore des diurétiques de premier ordre. Aristote nous parle de la Scille et du Nitre, Dioscoride de la térébenthine.

Les médecins romains, tout en marchant sur les traces de leurs confrères grecs, introduisent en thérapeutique un grand nombre de médicaments provenant du règne animal. La forme primitive de l'opothérapie rénale apparait avec Galien et Celse qui vantent les vertus diurétiques du rognon de lièvre. Pline recommande l'usage de la vessie de sanglier dans le traitement de la dysurie et de l'oligurie. Avec ces auteurs apparaît l'emploi des cloportes en thérapeutiques. On ne sait à quoi attribuer la fortune extraordinaire dont a bénéficié cette médication bizarre. Il a fallu toute l'autorité d'Alibert au siècle dernier pour faire bannir de la pharmacopée ces peu appétissantes bestioles. A côté de cette organothérapie qui, faute de bases physiologiques, permet l'usage de

médicaments étranges, l'emploi des substances végétales possédant une action diurétique ne cesse de croître. Nous n'énumérerons pas toutes les plantes qui figurent dans la pharmacopée romaine. Nous rappelerons seulement que la Scille, l'ail, l'oignon sont cités par Galien et classés parmi les meilleurs diurétiques. Parmi les substances minérales, il n'y a guère que le nitre qui jouisse de quelque faveur. Il ne faut pas omettre de citer le lait, le petit lait, l'urine, qui sont employés depuis les temps les plus reculés.

Les arabes se sont montrés des innovateurs assez hardis en matière de thérapeutique, alors qu'en pathologie ils sont longtemps restés des imitateurs sans originalité, des grecs et des romains. L'opothérapie semble jouir chez eux d'une faveur presque égale à celle qu'elle eut à l'époque de Pline. Mésué l'ancien recommande le rognon comme remède de l'oligurie. La médication par les simples semble se ralentir un peu ; l'utilisation des minéraux prend au contraire un nouvel élan. Les arabes attribuent à tous les sels neutres des propriétés diurétiques et ils les utilisent largement sous le nom de « Baurach ». Le nitre et le tartre sont plus en vogue que jamais, ainsi que l'Hématite qui contient de l'oxyde de fer.

Le moyen-âge et la Renaissance vivent encore au point de vue médical sur les traditions d'Hippocrate et de Galien. Ces époques connaissent une floraison abondante de plantes médicinales, presque toutes utilisées comme diurétiques.

Cette période qui s'étend du XII[e] au XVII[e] siècle a été

véritablement l'âge d'or de la médication diurétique. Ses indications englobent presque toute la pathologie depuis les maladies aigues et inflammatoires jusqu'aux calculs vésicaux. Cette médication jouait bien entendu un rôle très important dans la cure des hydropisies. Celles-ci étaient, selon les règles de Galien, soumises à trois ordres de médication : le traitement du viscère enflammé (les oedèmes relevaient toujours d'une pathologénie inflammatoire), la fluidification des humeurs épaissies, enfin l'expulsion de ces humeurs par les diurétiques. Nous ne reviendrons ni sur les plantes, ni sur les médicaments d'origine animale qui sont très employés au XVII^e^ siècle. Parmi les substances minérales seuls le nitre et le tartre semblent utilisés.

Au XVII^e^ siècle apparaissent les premières classifications des médicaments diurétiques ; nous les passerons rapidement en revue.

Dubé en 1678 distingue des diurétiques propres (fenouil, persil asperge, et des diurétiques impropres. Un très grand nombre de végétaux étaient classés dans ce dernier groupe. La classification contient donc une critique.

Ce travail critique est déjà commencé avec Jacques Dubois (Sylvius) qui le premier distingue les vertus diaphorétiques et diurétiques des plantes.

Plus tard, Sydenham fait des restrictions quant à l'usage de certains diurétiques chez le vieillard. Van Swieten proteste contre l'abus de la médication diurétique par la cantharide.

Lémery à la fin du XVII^e^ siècle distingue simplement

les diurétiques, selon leur provenance en diurétiques d'origine animale, végétale et minérale. Tauvry en 1717, tente le premier une classification en se basant sur l'action du médicament. Une première catégorie de diurétiques (eau, vin blanc, etc.) agit en augmentant « les sérosités du sang et en mettant en mouvement les humeurs. La deuxième catégorie ralentit le cours des humeurs (térébenthine, cloportes, cantharides, etc.). La troisième catégorie donne de la liquidité aux humeurs (esprit de nitre, vitriol, etc.). Il conserve également au point de vue de l'origine des médicaments la classification de Lémery: il vante l'action de la tisane des cinq racines, et cite un grand nombre de diurétiques d'origine minérale : la chaux, l'esprit de sel, l'esprit de souffre, l'alun, etc. Il est intéressant de noter que les propriétés diurétiques du mercure, découvertes par Paracelse, semblent être complètement oubliées par ses successeurs. On n'en reparlera qu'au XIX^e^ siècle. Lieutaud en 1755 distingue des diurétiques internes et externes : Parmi les diurétiques internes les uns conviennent aux maladies aiguës (par exemple : le nitre) les autres aux maladies chroniques (par exemple : la scille). Les diurétiques externes sont des liniments, cataplasmes, bains, etc. Desbois de Rochefort en 1789 donne une description très détaillée des diurétiques et de leurs indications. Selon cet auteur, il conviendrait de les employer dans 3 circonstances : lors de la convalescensce des maladies aiguës, en présence d'œdèmes et au cours des maladies des voies urinaires inférieures. C'était là peut-être le principal usage de la médication diurétique à une époque, où, en présence d'une rétention d'uri-

nes, on en était presque réduit au seul traitement médicamenteux.

Desbois de Rochefort divise les diurétiques en 5 groupes fort hétérogènes :

a) d. forts
b) moyens
c) froids
d) calmant les douleurs de la pierre - enfin
e) minéraux.

Les progrès de la chimie ont permis à cet auteur d'attribuer les propriétés diurétiques d'un grand nombre de végétaux au sel « à peu près nitreux » qu'ils contiennent. Les principes auxquels les végétaux doivent leur action diurétique peuvent être des principes âcres, gommeux et mucilagineux.

Le début du XIX^e^ siècle semble être favorbale aux diurétiques minéraux. En dehors du nitrate de potasse (nitre, salpètre, crystal minéral) on emploie le tartre sous forme de tartre chalybdé (tartrate de potasse et de fer), de tartre vitriolé (sulfate de potasse), de crême de tartre (bitartrate de potasse), de terre foliée de tartre (acétate de potasse). On utilise encore le sel polychreste (souffre et azotate de potasse) le sel duobus ou panacée du duc de Holstein (sulfate de potasse), et la pierre néphrétique qui est un composé verdâtre et amorphe de potasse, d'oxyde de fer, de chaux et de soude.

Alibert en 1814 tente une classification physiologique et distingue des diurétiques directs agissant primiitivement sur la diurèse et des diurétiques indirects comme

les purgatifs et les lavements n'influençant la diurèse que secondairement. Trousseau et Pidoux en 1838 rejettent tous les diurétiques d'origine animale et remplacent l'urine, jusque-là assez largement employée, par de l'urée Ce corps découvert en 1773 a été introduit en thérapeutique par Segalas en 1822. Trousseau et Pidoux font des restrictions importantes quant à l'usage du nitre auquel ils attribuent une action stupéfiante générale ; par contre ils recommandent le nitrate de soude, le chlorate de soude et de potasse et l'acétate de potasse. A partir de cette époque, les sels de potasse sont fortement critiqués et Gubler, plus tard, les range parmi les agents toxiques irritants.

De nombreuses classifications physiologiques ont été tentées au cours du XIX[e] siècle. Forbes Royle en 1853 distingue des diurétiques agissant sur la sécrétion urinaire par l'intermédiaire du tube digestif ; d'autres agissant par l'intermédiaire des « glandes absorbantes comme le foie ». Le troisième groupe agit directement sur les reins. Un quatrième groupe enfin est constitué par les diurétiques stimulant les échanges. Barbier en 1860 emploie encore le langage de la médecine empirique en distinguant des diurétiques émollients, acides, excitants, diffusibles, toniques et drastiques. Wood en 1874 établit la classification suivante : diurétiques hydragogues (scille, digitale, genêt, etc.), diurétiques réfrigérants (sels neutres), diurétiques stimulants (cantharide, uva ursi, etc.). Foussagrives en 1878 établit une classification fort complexe en diurétiques aqueux (eau, lait, etc.), stimulants (éther, alcool, café, etc.), acides, salins, drastiques. Il cite enfin

les diurétiques spécifiques comme la digitale, la scille, la cantharide, l'urée, le jaborandi, etc.

Sandres à la même époque restreint le cadre des diurétiques. Il en élimine l'eau, les médications spécifiques et étiologiques et d'une façon générale tout ce qui agit indirectement sur la diurèse. Germain Sée les divise seulement en deux groupes : les uns agissent directement sur le filtre rénal, les autres n'agissent que secondairement. Laure dans sa thèse d'agrégation en 1878 distingue des diurétiques vasomoteurs (digitale), aqueux et acides. Manquat en 1900 parle des diurétiques cardio-vasculaires et rénaux. Arnozan en 1901 distingue parmi les diurétiques indirects ceux dont l'action consiste à augmenter la masse sanguine et ceux qui agissent en augmentant la tension artérielle. Nous nous arrêterons à cette époque et nous reprendrons plus tard le fil de notre description en discutant les diverses classifications proposées et en étudiant en particulier les médicaments diurétiques.

Il est difficile d'analyser l'impression qui se dégage de tout ce fatras thérapeutique. Faute de connaissances physiologiques précises sur la nature des maladies et sur le mode d'action des médicaments, il suffisait de préconiser n'importe quelle drogue, on était à peu près sûr d'en obtenir quelque effet ne serait-ce que grâce à l'excipient aqueux. « Beaucoup de médicaments, — disait Cullen au début du siècle dernier, — sont réputés pour leurs vertus thérapeutiques diurétiques, mais il n'en est aucun dont l'action puisse manquer, et alors qu'elle se manifeste, la sécrétion urinaire n'en est que médiocrement influencée ».

CHAPITRE II

Bases physiologiques de la Médication Diurétique

Les progrès de la thérapeutique moderne dépendent avant tout de ceux de la pharmacodynamie qui n'est elle-même qu'une branche de la physiologie. Nous ne sommes sûrs de l'action d'un médicament que si nous en connaissons l'activité physiologique. La thérapeutique expérimentale inaugurée par Claude Bernard est la base obligatoire de toute thérapeutique moderne. Mais la principale difficulté que nous rencontrons au cours de toute tentative thérapeutique scientifique provient de ce que nous ignorons bien souvent la nature et le mécanisme de production des maladies, contre lesquelles nous voulons agir efficacement.

En ce qui concerne la fonction urinaire, l'application scientifique des agents diurétiques exigerait la connaissance du cycle métabolique de tous les constituants de l'urine, celle de la physiologie de la sécrétion rénale et enfin celle de la pathogénie des maladies au cours des-

quelles nous appliquons cette médication. Il nous est bien entendu impossible d'insister sur chacun de ces points. Aussi nous contenterons-nous de parcourir rapidement les idées actuelles sur *la destinée de l'eau dans l'organisme*. Nous n'envisagerons les autres constituants de l'urine que dans la mesure où ils sont en rapport avec l'eau. Nous essaierons ensuite de résumer les théories de la *sécrétion rénale*, et, dans une troisième partie de ce chapitre, nous montrerons les conséquences que ces notions peuvent avoir d'une part sur la compréhension du mode d'action des diurétiques et d'autre part sur leur *classification*.

A. — LE CYCLE DE L'EAU DANS L'ORGANISME

L'eau entre dans la constitution de tout organisme vivant. Il n'y a pas de vie sans eau et on le comprendra aisément, si l'on considère que toutes les substances constituant notre organisme sont dissoutes ou suspendues dans un milieu aqueux. Le paradoxe de Claude Bernard « tous les animaux sont des organismes aquatiques » semble exact au point de vue biologique. En dehors de son rôle de dissolvant l'eau a une influence considérable sur la régulation thermique et elle est l'agent de toutes les réactions d'ordre électrolytique.

L'eau existe dans l'organisme sous trois formes :

1° L'eau de constitution qui est une constante cellulaire ne pouvant varier à l'état physiologique. 2° L'eau de circulation, contenue dans le système clos des vaisseaux sanguins et lymphatiques, est également assez fixe,

moins cependant que l'eau cellulaire. 3° L'eau lacunaire ou de réserve, contenue dans les espaces intercellulaires dénommés par Achard « le système lacunaire », est contrairement aux deux précédentes, éminemment variable. Il est facile de comprendre la différence qui sépare cette catégorie d'eau des deux précédentes, si l'on considère que le système lacunaire est un immense réservoir où sont emmagasinées nombre de substances dont l'organisme n'a pas besoin momentanément. A l'état physiologique le milieu intérieur, c'est-à-dire la cellule et le sang circulant, ont une constitution remarquablement fixé. Or les pertes et les acquisitions détruiraient rapidement cette fixité, cette « homéostatie » (B. Canone), si les espaces interstitiels n'étaient chargés de régulariser la teneur du milieu intérieur en diverses substances. Si nous insistons sur cette notion, c'est que son intérêt est considérable, car l'œdème n'est autre chose que la surcharge de ce réservoir lacunaire.

On conçoit que la teneur en eau d'un organisme est variable, en raison même de la variabilité du système lacunaire. On admet en moyenne que le corps humain adulte contient 65 % de son poids d'eau. La majeure partie de cette eau provient des boissons et des aliments ingérés, ce n'est qu'une partie insignifiante qui a une origine endogène par la combustion des tissus. L'eau absorbée au niveau du tube digestif traverse le foie. En dehors de son addition mécanique au plasma il semble qu'il y ait un mécanisme colloidal de fixation sur les albumines du sang. On admet, à la suite des travaux de Martin H. Fischer que le sang veineux riche en CO^2 absorbe l'eau

pour la mettre en liberté aussitôt qu'il s'oxygène. L'eau passe donc dans la circulation générale, provoque une dilution du sang et une hypertension artérielle passagère. La fixité du milieu intérieur serait compromise si deux mécanismes régulateurs ne venaient la rétablir : l'élimination de l'eau par le rein et sa fixation dans le système lacunaire.

La physiologie pathologique de l'eau semble être dominé par ces deux facteurs : facteur tissulaire, et facteur rénal.

La fixation tissulaire de l'eau est une des questions les plus importantes de la pathologie générale. Elle est actuellement à l'ordre du jour et nous estimons que sa solution aurait une immense importance pour la connaissance du mode d'action des diurétiques. *L'emmagasinement* lacunaire de l'eau est un processus normal. L'organisme doit tenir à sa disposition des réserves d'eau à utilisation rapide, sans avoir besoin de recourir aux moyens extérieurs. Il est exposé à des déperditions aqueuses surtout du fait de la régulation thermique et ces déperditions doivent être compensées immédiatement. Cette mise en réserve est réglée par des facteurs dont nous commençons seulement à entrevoir l'importance. Pour résumer ces facteurs, considérons un être vivant au point de vue purement physico-chimique. Il est constitué par de l'eau contenant d'une part des substances cristalloïdes à l'état de dissolution plus ou moins ionisée, d'autre part des substances colloïdes en pseudo solution colloïdale. *Les substances minérales* dissoutes dans l'eau de l'organisme s'y trouvent à l'état de cations (Cl-) et à

l'état d'anions (H + Na + K + Ca +). L'importance de ces constituants minéraux a été pleinement vérifiée par les travaux de Widal et de ses collaborateurs qui en ont déduit d'importantes applications thérapeutiques. Mais tandis que Widal considérait le cation Cl- comme facteur d'hydratation, les travaux actuels de L. Blum tendent à montrer le rôle prédominant des anions. L'anion H + et Na + et No + favoriseraient l'hydratation des tissus, tandis que les anions K + Ca + agiraient en sens inverse. On conçoit toute l'importance de ces notions au point de vue de la médication diurétique.

Des deux constituants colloïdaux, *les graisses et les lipoïdes* jouent un très grand rôle sur l'hydratation cellulaire. A. Mayer et C. Schaeffer ont montré que le coefficient lipocytique : $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ est une constante cellulaire et ce rapport est proportionnel au pouvoir d'imbibition des cellules. Le coefficient lipocytique joue certainement un rôle important dans le maintien de la fixité de l'eau de constitution ; mais son influence sur la mise en réserve lacunaire est encore douteuse.

Le deuxième constituant colloïdal des humeurs organiques est *l'albumine*. Les substances protéiques semblent jouer un rôle considérable dans l'affinité des tissus pour l'eau. Les nombreuses hypothèses formulées à ce sujet n'ont pas encore pu éclairer la question de façon à pouvoir en déduire une application thérapeutique. Il semble démontrer que nombre de troubles de la répartition de l'eau sont dûs à une viciation du métabolisme azoté. On peut toujours discuter si les lésions rénales troublant l'élimination ont été le primum movens de cette viciation

ou bien si le trouble primitif du métabolisme a fini par retentir sur le rein. Rien ne permet en ce moment de retrouver l'origine de ce cercle vicieux.

De quelle façon ces troubles du métabolisme, ces déséquilibres agissent-ils sur la rétention de l'eau : Par simple changement d'état colloïdal rendant les tissus avides d'eau ;ou bien par un changement de perméabilité des mebranes modifiant la tension osmotique ? Nous ne pouvons répondre actuellement à ces questions et la multiplicité des troubles du métabolisme hydrique est telle que nous ne sommes pas forcés d'admettre l'exclusivité d'un mécanisme.

Existe-t-il d'autre part un mécanisme régulateur du métabolisme aqueux qui soit accessible à nos investigations ? En d'autres termes, y a-t-il des organes et des glandes à sécrétions internes qui tiennent sous leur dépendance la régulation des mouvements de l'eau ? Nous n'avons en effet aucune prise sur les modifications intimes des colloïdes cellulaires, mais nous pouvons peut-être agir sur ces organes et obtenir des résultats favorables.

Le foie semble avoir une influence considérable sur le métabolisme de l'eau. Le professeur H. Roger a montré depuis longtemps que les produits d'autolyse du foie, injectés à l'animal produisaient de l'œdème. Plus récemment, Molitor et Pick ont précisé deux mécanismes d'actions du foie : le premier consisterait en une modification des territoires veineux ; le second influerait sur l'imbibition, des protéines, tissulaires. Il s'agirait d'après ces auteurs, qui sont d'accord avec H. Roger, d'un produit du

métabolisme hépatique, plutôt que d'une véritable hormone. Des essais thérapeutiques, tentés avec des extraits de foie ont pu, dans quelques cas, faire résorber des œdèmes et favoriser la diurèse. La bile même aurait une action diurétique (Landau et Held).

L'Hypophyse exerce sans nul doute une influence primordiale sur la diurèse. S'agit-il d'une action rénale ou d'une action tissulaire ? Nous sommes actuellement dans l'impossibilité de conclure. Il est intéressant de retenir l'hypothèse de Camus et Gournay qui attribuent la polyurie à un trouble du métabolisme des bases puriques. Au lieu de s'éliminer sous forme d'acide urique, ces corps resteraient à l'état intermédiaire de guanine et d'adénine ou bien, comme le prétendent Keyser et de Costa, sous forme d'allantoïne.

Le corps thyroïde joue un rôle primordial dans le métabolisme des protéïnes du plasma. Les travaux du Pr. Loeper et de ses collaborateurs ont montré que dans les insuffisances tyroïdiennes, les rapports normaux de la sérine et de la globuline, étaient inversés. La thyroxine fait fondre les œdèmes des myxœdémateux. Expérimentalement Fujimaki et Hildebrandt montrent que la thyroxine provoque chez le lapin une hydrémie considérable suivie d'une diurèse abondante avec élimination de chlorure de sodium.

En dehors de ces substances les humeurs des œdémateux posséderaient des propriétés augmentant l'affinité des tissus pour l'eau. Pour Cow ces substances mal déterminées proviendraient des glandes intestinales. Quoiqu'il en soit le pouvoir d'imbibition des fragments de tissus, plongés

dans du sérum d'œdémateux, semble augmenter d'une façon notable.

En résumé le système lacunaire joue un rôle considérable dans la mise en réserve de l'eau et celle-ci est sous la dépendance d'une multiplicité de facteurs. Il nous est impossible actuellement de préciser leur rôle ; nous pouvons uniquement résumer leur action à l'aide d'un mot vague et dire qu'ils modifient « l'hydrophilie » des tissus.

B. — RÉSUMÉ DES IDÉES ACTUELLES SUR LA PHYSIOLOGIE DU REIN

L'eau de l'organisme vivant est en continuel renouvellement. Nous avons vu ses sources et nous savons qu'elle s'élimine par la peau, les poumons, le tube digestif et enfin et surtout, par les reins. Nous ne retiendrons que cette dernière voie.

Nous rapellerons très rapidement que le rein possède deux éléments distincts par leur structure histologique et probablement par leurs fonctions physiologiques : le glomérule et le système tubulaire.

Les glomérules sont des petits organes pulsatils constitués par un peloton vasculaire. D'après la théorie physico-chimique de Ludwig reprise par Cushny le glomérule laisse passer tous les éléments du sang sauf les subtances colloïdes. Le liquide qui circule dans le rein depuis le glomérule jusqu'à la fin des tubes contournés aurait donc une composition analogue à celle du sang, colloïdes exceptés. Les modifications de sa composition se feraient

par réasorption de certaines substances au niveau des tubuli .

Les tubuli constitués par les tubes contournés et l'anse de Henlé, présentent un épithélium cilié (tout au moins dans les tubes contournés) extrêmement fragile. Pour Haidenhain toutes les fonctions rénales se feraient au niveau des tubuli dont les cellules présenteraient une sorte d'intelligence dans la distinction des substances à arrêter et à laisser passer. La théorie physico-chimique semble jouir actuellement d'un faveur plus grande que la théorie vitaliste de Haidenhain, mais en réalité, aucune des deux théories n'a encore apporté de preuves absolument convaincantes. L'action prédominante du glomérule ou du système tubulaire n'a d'ailleurs pas une importance capitale lorsqu'on se place au point de vue de la pratique médicale.

L'intérêt qui s'attache aux substances accompagnant l'eau dans la sélection qui se fait au niveau du rein, est beaucoup plus considérable. Nous ne parlerons que de l'urée et des chlorures.

L'élimination de l'urée, terme ultime de la destruction des matières azotées semble être un des buts principaux de la sécrétion urinaire. « Tout se passe comme si tous les constituants de l'urine étaient d'obscurs comparses compromis dans l'affaire de l'urée. » (Coutière). Le rein concentre l'urée et la concentration maxima de cette substance est indépendante de celle des autres constituants de l'urine. Il s'agit d'une élimination par sécrétion, car le rein élimine l'urée dans l'urine à une concentration plus forte que celle ou elle se trouve dans le sang. De plus

l'urée est une substance sans seuil d'élimination : c'est dire qu'elle est secrétée par le rein tant que le sang en renferme et proportionnellement à ce qu'il en contient. Rappelons qu'Ambard, en étudiant l'élimination de l'urée, a fixé les lois mathématiques de l'élimination de cette substance. Certains diurétiques, tels que la Seille (Pick, Luquet) le gui (Bonamour et Naz, Bergès) le Lacto-sérum (M. Renaud) agiraient d'une façon élective sur l'élimination de l'urée.

Les chlorures semblaient pour Widal jouer un rôle primordial dans les mouvements de l'eau. Il semble surtout actuellement que ce soit le sodium qui influe sur la rétention aqueuse. Quoi qu'il en soit au point de vue pratique l'élimination du chlorure de sodium semble parallèle à celle de l'eau et en agissant sur l'élimination de l'une on est à peu près sûr d'influencer l'autre. Rappelons, en outre (en dehors de la théorie tissulaire), que le chlorure de sodium est une substance avec seuil d'élimination, et n'est excrétée par le rein qu'à partir du moment ou son taux dans le sang atteint une certaine concentration (plus de 5 grammes 60 par litre). Certains médicaments tels que la théobromine, agiraient électivement sur l'élimination du chlorure de sodium.

Urée, chlorures, eau, sels, sucre, bases xanthiques seraient éliminés par les tubes contournés, ainsi que tendent à le prouver le recherches expérimentales poursuivies par Lamy, Mayer et Rathery, Chevalier et Chabanier, Policard.

C. — CES DONNÉES NOUS PERMETTENT-ELLES D'ÉLABORER UNE CLASSIFICATION PHYSIOLOGIQUE DES DIURÉTIQUES ?

La diurèse est donc réglée, d'après ce que nous venons d'exposer par deux facteurs : un facteur tissulaire et un facteur rénal. Pouvons-nous de même diviser les diurétiques en deux catégories et décrire les diurétiques tissulaires et rénaux ? Ceci nous semble prématuré à l'heure actuelle. Il existe en effet des diurétiques tissulaires vrais, (tels que le Potassium et le Calcium) et même pour ceux-ci, nous ignorons si leur action ne consiste pas uniquement dans le déplacement de l'Ion Na, qui agirait sur le rein. De même nous connaissons des diurétiques purement rénaux, ceux que la pharmacologie nomme des diurétiques vrais : la théobromine par exemple. Mais celle-ci agit indirectement sur l'Hydratation tissulaire par son léger effet cardio-tonique. En dehors de ces deux cas relativement purs, les autres diurétiques ont une action nettement double : à la fois tissulaire et rénale.

Le Professeur Pic en 1911 a donné une classification des diurétiques qui peut être considérée comme une classification physiologique. Il distingue des diurétiques hydruriques (Eau, tisane), des diurétiques chloruriques ou déchlorurants (theobromine, sels minéraux, cardiotoniques) des diurétiques azoturiques : (urée, Scille Sucres). Cette classification, très utile au point de vue pratique, est basée sur l'action élective du médicament sur un des principaux constituants de l'urine, mais ne tient

pas assez compte, nous semble-t-il, des mécanismes d'élimination.

Somme toute une classification physiologique, véritablement scientifique ne nous paraît pas possible à l'heure actuelle, faute de connaissances précises sur tous les facteurs qui régissent la diurèse. Force nous est donc d'énumérer rapidement les diurétiques les plus employés, en les classant d'après leur provenance en diurétiques d'origine minérale, végétale ou animale.

CHAPITRE III

Les Diurétiques d'origine minérale

Nous avons vu que l'usage des diurétiques d'origine minérale remonte à la plus haute antiquité. Le nitre ou azotate de potassium a été utilisé de tous temps. Nous avons vu également que ce sont les substances dont nous connaissons le mieux le mode d'action. Nous étudierons successivement l'eau, les éléments modificateurs de l'équilibre minéral et enfin le mercure.

L'eau (l'eau distillée elle-même), augmente non seulement la masse sanguine, mais excite aussi l'épithélium rénal (Lamy et Mayer). L'eau cependant ne semble pas agir sur les modifications du métabolisme aqueux et bien souvent la diurèse, obtenue après ingestion d'une certaine quantité d'eau ne semble témoigner que de l'élimination rapide du liquide ingéré. C'est alors plus une épreuve qu'une therapeutique. Un grand nombre de tisanes dites diurétiques ne semblent agir du reste que par leur excipient aqueux. Néanmoins le Professeur Castaigne a constaté, après avoir soumis des malades

à la diète hydrique pendant quelques jours, une baisse très appréciable de l'urée sanguine. Mais cette diète hydrique ne doit pas être continuée plus de trois jours, car il se produit rapidement une desassimilation de l'organisme, une autophagie d'où résulte une nouvelle augmentation de l'urée sanguine.

Nous avons vu toute l'importance de l'équilibre minéral dans le métabolisme de l'eau. La première médication, sinon basée sur ce principe du moins l'utilisant inconsciemment, est la *diète déchlorurée* préconisée par Widal et ses collaborateurs Lemierre et Javal en 1903. C'est encore la médication diurétique la plus largement employée et nous n'avons pas besoin d'insister pour en montrer les avantages immenses en dépit de quelques inconvénients sur lesquels on n'a attiré l'attention que tout dernièrement. (Le régime déchloruré est susceptible de provoquer une augmentation du taux de l'urée sanguine. Il existerait une azotemie par manque de sel. Pasteur, Vallery, Radot, Rathery, Léon Blum).

Le régime déchloruré est le type même de la thérapeutique diurétique interstitielle et si son mécanisme peut être discuté, si ses indications peuvent être limitées, elle n'en reste pas moins une des armes les plus puissantes que nous possédions contre la rétention aqueuse.

Les sels de potassium, azotate, acétate et chlorure agissent dans le même sens. Nous avons vu que leur utilisation directe et indirecte (à l'aide des végétaux dont le CO3 K2 se transforme dans l'organisme en KCL) est très ancienne. A la fin du siècle dernier Bunge a montré que l'ingestion de quantités abondantes de sels de potas-

sium augmentait l'élimination des sels de sodium. Il en a conclu que le potassium déplaçait le sodium dans l'organisme. Ainsi les sels de potassium par une voie indirecte agissent sur la diurèse par déchloruration ou plus exactement en remplaçant l'ion Na facteur d'œdème par l'ion K. En pratique Blum prescrit les sels de Potassium à une dose variant de 7 gr. 50 à 15 gr. par jour.

Tout à fait analogue est le mécanisme d'action des *sels de calcium*. Nous ne reviendrons pas sur les travaux de L. Blum qui en montrant leur mode d'action a remis en honneur l'usage des sels de potassium et a introduit celui des sels de calcium dont le chlorure semble le plus actif. Dans le même sens semblent agir les sels de strontium. Au point de vue pratique les sels de calcium doivent avant tout retenir l'attention. Administrés par la bouche à dose suffisamment forte (au moins 10 grammes) ils relèvent considérablement la diurèse et d'une façon assez prolongée. L'effet diurétique du chlorure de calcium, cependant, est loin d'être constant et parfois malgré de haute doses il est insignifiant.

Les diurétiques *mercuriels* occupent une place tout à fait à part parmi les diurétiques d'origine minérale. Nous avons vu qu'après Paracelse cette propriété du calomel fut complètement oubliée. Jendrassiken 1886 tire ces faits de l'oubli et à sa suite le calomel est employé dans les œdèmes cardiaques par Huchard, Rosenheim et par G. Sée. L'utilisation du cyanure de mercure, plus tard, montre que ce sel possède des propriétés diurétiques encore plus marquées. En Allemagne Saxl et Heiling utilisent dès 1920 des composés organiques : le salycilate

de mercure et un dérivé cyclique le novasurol. A partir de 1923 c'est surtout le salyrgan qui est employé et tous les cliniciens sont d'accord pour en vanter les puissants effets diurétiques. En France on prépare un produit connu sous le nom de 440-B ou Neptal. L'action de ces composés mercuriels semble très puissante. Une injection de 1 cc. de Neptal déclanche une diurèse très abondante. Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'aucun des diurétiques connus jusqu'ici ne donne des débâcles aussi rapides et aussi abondantes. Mais on peut reprocher à ces produits l'incertitude de leur action, leur effet passager et enfin leur haute toxicité interdisant un emploi prolongé et risquant de provoquer des aggravations. Aussi les contrindications sont nombreuses et nous y reviendrons. Le mode d'action des composés mercuriels est très discuté. Schmiedl les range parmi les diurétiques tissulaires. Ils pourraient agir par l'intermédiaire du foie, le mercure provoquant une surproduction d'urée. (Haig et Locke) Cohnstein leur attribue une action nerveuse car ils n'agissent sur le rein perfusé que si celui-ci a conservé ses connexions nerveuses. Pick et Molitor leur attribuent un pouvoir de désimbibition des albumines du sang et des tissus. Blum pencherait plutôt pour une action rénale directe en raison de l'affinité du mercure pour le rein. Il exciterait le rein à petite dose et l'attaquerait à dose plus forte. Lœper tend à admettre un mécanisme mixte comme pour la plupart des diurétiques.

D'une façon générale les diurétiques minéraux semblent modifier avant tout le facteur extra-rénal, ce que

l'on désigne d'un terme volontairement vague : l'hydrophilie des tissus. Aussi sont-ils surtout indiqués dans les troubles de la diurèse dont la cause n'est pas une lésion rénale.

CHAPITRE IV

Les Diurétiques d'origine végétale

Parmi les diurétiques d'origine végétale, les tisanes agissent soit par leur excipient aqueux, soit par le Potassium qu'elles contiennent, soit enfin grâce à toute une série d'Huiles essentielles, qui exerceraient une action stimulante sur lépithélium rénal.

Citons parmi les plus employés, les tisanes de Baies de genièvres (2 à 5 gr. d'extrait pour 1.000), d'Ecorces de Bouleau (50 pour 1.000), de prêle (100 pour 1.000), de Stignates de Maïs (10 à 30 pour 1.000), d'Uva-Ursi (10 pour 1.000), de chiendent (20 pour 1.000), de fleurs de genêt (20 pour 1.000), de Racines de polygala (10 pour 1.000), de queues de cerises. Citons encore les Bouillons d'oignon, de poireaux, de raves. Les Tisanes d'orge et de céréales et enfin le sirop des cinq racines (ache, fenouil, persil, asperges, petit houx).

La Theobromine extraite du cacao est indiscutablement une des meilleurs diurétiques connus. La Theobromine est une dimétlylxanthine, corps très voisin des formes

intermédiaires du métabolisme des nucleo-protéides qu'on appelle des bases puriques. La theobromine fut découverte par Schrœder en 1888 et son application thérapeutique fut suivie de succès. Depuis cette époque de multiples dérivés de la theobromine ont été employés.

Nous n'énumérerons point ces dérivés plus ou moins abandonnés aujourd'hui. Certains d'entre eux comme la diurétine et l'allylthéobromine ont l'avantage d'être solubles et par conséquent injectables. La théobromine et ses dérivés sont rangés par Pic dans le groupe de diurétiques chloruriques. En réalité leur action semble s'étendre à tous les constituants urinaires et l'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine montre souvent une amélioration importante de la perméabilité rénale. En effet la théobromine semble agir directement sur le rein par activation de la circulation rénale. Nonnenbruch en 1921 a montré cependant que l'administration de théobromine provoque une augmentation des protéines du sang au dépend de celles des tissus. Malgré ce fait nous pouvons admettre que la théobromine est le type même du diurétique rénal et fait plutôt partie d'une série de médicaments que nous pourrions appeler cardio-diurétiques. Ces médicaments agiraient sur le cœur et sur le rein dans des proportions variables. Le théobromine a une action tonicardiaque minime, tout à fait négligeable. Le corps suivant de la série : *la caféïne* est au contraire peu diurétique surtout cardiotonique.

La scille est rangé par Pic parmi les diurétiques azoturiques. Pendant très longtemps mentionnée parmi les meilleurs médicaments, la scille a perdu beaucoup de

sa faveur ancienne. En 1921 Stoll et Suter isolent un glucoside cristallisé du bulbe de scille, glucoside qui en serait le principe actif. Il semble en effet que ce glucoside soit supérieur à la théobromine au point de vue de l'élimination azotée. Son mode d'action est également rénal par forte congestion ce qui fait faire des réserves sur son utilisation dans les néphrites. La scille possède, outre ses effets diurétiques, une action tonicardiaque non négligeable.

La digitaline, la strophantine et l'ouabaïne sont des tonicardiaques très actifs. Ce n'est pas la place ici d'en faire la louange. S'ils se montrent en même temps des diurétiques puissants c'est presque uniquement grâce à leur action sur la tonicité cardiaque. Le muguet et l'adonis vernalis agiraient dans le même sens.

Certains auteurs vantent les propriétés diurétiques de quelques végétaux utilisés depuis longtemps et dont nous ne connaissons pas les principes actifs. Ainsi le vin blanc, les asperges, l'oignon, le citron, le gui, etc., semblent avoir une activité indépendante de leur teneur en eau ou en potassium. Dans tous les cas ces agents diurétiques ne peuvent servir que d'adjuvant au cours d'une médication diurétique plus sûre.

Nous pouvons somme toute retenir parmi les diurétiques d'origine végétale la théobromine et ses dérivés, le glucoside de la scille et la série des cardio-diurétiques. Ils ont comme caractères communs d'agir en même temps sur le fonctionnement cardiaque ; ils seront donc particulièrement indiqués dans les œdèmes des cardiaques.

CHAPITRE V

Les Diurétiques d'origine animale

La différence entre les diurétiques que l'on retire des organismes animaux et ceux provenant du règne minéral ou végétal est moins importante qu'on pourrait le croire. Presque toutes les substances que nous venons d'étudier à l'exception des dérivés mercuriels se retrouvent dans les organismes animaux.

L'*urée* introduite en thérapeutique par Ségalas en 1822 est rangée parmi les meilleurs diurétiques par Trousseau et plus tard par Josué et Parturier en 1917. L'urée à dose de 25 grammes par jour serait un excellent stimulant de la cellule rénale et provoquerait une abondante élimination des corps azotés. Il ne semble pas que les vues de ces auteurs se soient pleinement vérifiées et si l'action diurétique de l'urée est dans certains cas indiscutable, dans d'autres cas son action est nulle et il n'est pas certain qu'elle soit tout à fait inoffensive. L'emploi de l'urée provient de l'utilisation ancienne de l'urine comme diu-

rétique. Celle-ci semble dans certains cas posséder une action importante sur la diurèse, ainsi qu'il ressort des expériences de Rathery et Carnot sur les urines de crise. Ces urines prélevées au moment de la débâcle critique et injectées au chien se montrent fortement diurétiques. Mais cette propriété semble être indépendante de leur teneur en urée et paraît être due plutôt à un corps non défini.

L'influence du régime lacté sur la diurèse est une notion qui remonte à Hippocrate. Notre maître Maurice Renaud et ses collaborateurs ont cherché à isoler la ou les substances, contenues dans le lait, qui agissent dans ce sens. Ils ont trouvé que le lacto-sérum ou petit lait conservait les propriétés diurétiques du lait entier, sans, bien entendu, sa valeur nutritive en raison de l'élimination de la caséine et des graisses. Notre maître le Docteur Maurice Renaud s'est livré à l'étude du Lacto-Sérum et désigne sous ce nom le liquide dans lequel flotte le caillot, après la coagulation du lait par la présure.

Ce liquide se rapproche du petit lait doux des allemands (Sérum lactis dulce) il diffère au contraire du petit lait aigre (Sérum lactis accidum) obtenu par fermentation lactique.

Le Lacto-Sérum est obtenu très facilement en additionnant de présure du commerce, une certaine quantité de lait tiède ,aussi pur et aussi frais que possible.

La quantité de présure qu'il faut employer est celle qui produit une coagulation complète en une heure environ.

Grâce à cette première opération, la caséine est élimi

née. Les albumines qui restent encore en solution dans le liquide sont précités par la chaleur.

On laisse refroidir ; le sérum se sépare du caillot, qu'on morcelle grossièrement. On laisse reposer puis on décante plusieurs fois. Mais il faut opérer rapidement afin d'éviter toute acidification du liquide (ce qui modifie rait ses propriétés fondamentales).

Le Lacto-Sérum obtenu par ce procédé est un liquide de saveur agréable, opalescent, légèrement ambré, formé en grande partie de sels et d'Hydrates de carbone. Il renferme en outre des traces de protéïnes et de graisse et sans aucun doute un certain nombre de substances (vitamines, Zymases produits des glandes à sécrétion interne) qui restent encore à isoler. Il n'est pas interdit de penser que l'action thérapeutique du Lacto-Sérum est due en grande partie à ces substances dont notre maître poursuit actuellement l'étude. Il est fort difficile du reste de donner une composition centésimale du Lacto Sérum, en raison même de la diversité de composition des laits, qui ont servi de matière première.

La comparaison des effets obtenus par l'ingestion de lait, puis de Lacto-Sérum semble démontrer que, si par les albumines, les graisses et les Hyrdates de carbone, le lait est un merveilleux aliment, admirablement approprié à l'organisme humain, il se montre en outre, grâce aux substances dissoutes dans le Lacto-Sérum, un excitant de premier ordre des parenchymes rénaux et hépatiques, et se comporte comme un agent thérapeutique doué d'une grande efficacité.

L'observation, contrôlée par les procédés les plus

exacts semble prouver, qu'il y avait intérêt à envisager séparément, dans la prescription du régime lacté, la nutrition et l'action thérapeutique. L'excitation de la fonction urinaire par le lacto-sérum ne peut se produire en effet qu'en dehors de tout processus digestif et celui-ci doit être absorbé isolément et à jeun.

Notre maître, le Docteur Maurice Renaud, en dehors de nombreuses applications thérapeutiques, insiste particulièrement sur l'action du Lacto-Sérum comme modificateur de la diurèse. Dans une série de mémoires publiées à la Société de Biologie et à la Société Médicale des Hôpitaux (mars-avril-mai 1908), Maurice Renaud, après avoir étudié l'action du Lacto-Sérum sur de nombreux sujets, dont les reins étaient normaux ou insuffisant, a démontré toute une série de faits expérimentaux :

Après ingestion de Lacto-Sérum, le volume des urines augmente à partir de la quinzième minute jusque vers la 90e. Les résultats obtenus sont plus précoces, plus intenses, plus prolongés que par la simple ingestion d'eau.

La concentration des substances éliminées, s'élève malgré l'abondance plus grande de l'eau de dissolution. En effet la densité du liquide s'accroît; les sels dissous en particulier les chlorures, sont plus abondants ; il en est de même pour l'urée, qui est éliminée en quantité triple ou quadruple de celle qu'entraîne la simple ingestion d'une même quantité d'eau.

La constante d'Ambard s'abaisse ; si on la mesure à intervalles plus ou moins rapproché (toutes les quinze

minutes), on la voit tomber parfois jusqu'à 0,043 en trente ou quarante cinq minutes.

Une injection de Phénol-Sulfo-Phtaleine étant pratiquée 15 minutes après l'ingestion de Lacto-Sérum (temps nécessaire pour que se manifeste l'exitation rénale) on voit apparaître la substance colorante 2 ou 3 minutes après l'injection. L'élimination va en s'accentuant jusqu'à la vingtième minute. Elle est en général terminée à la trentième. Ces phénomènes se déclenchent même si l'élimination provoquée du colorant se fait de façon défectueuse après ingestion d'eau. Elle est donc plus précoce, plus rapide et plus complète qu'avec l'eau.

Les observations suivantes prises dans le service de notre maître semblent démontrer que les résultats cliniques concordent avec les données expérimentales.

A. — Le lacto-sérum favorise l'élimination de l'urée et pourrait être classé dans la catégorie des corps que Pic désigne sous le nom de diurétiques azoturiques.

Son emploi est donc justifié dans les néphrites chroniques avec rétention azotée.

OBSERVATION I

V..., Jérémie, 72 ans.

Polyclérose. Néphrite chronique avec rétention azotée et hypertension.

Ce vieillard est hospitalisé à l'infirmerie le 4 mai 1929, parce que, depuis une semaine environ, il reste confiné au lit, demi-somnolent et refusant toute nourriture.

V... a été hospitalisé plusieurs fois pour bronchites saisonnières, au cours desquelles des explorations répétées de la fonction rénale ont révélé une sclérose rénale accentuée.

Au cours de l'examen du malade on est frappé par sa paleur cireuse son état de somnolence très accentué.

L'artère radiale est dure, scléreuse. Le pouls régulier. Tension artérielle 20-13.

L'examen somatique révèle : un cœur augmenté de volume, un bruit de galop et un clangor aortique. On ne note pas d'œdème. Le foie est normal.

Langue sèche. Anorexie.

Urines abondantes et limpides (1.500 cm 3), albumine 2 grammes. Cylindres granuleux. Urée sanguine. 4 gr. 20 par litre.

Le 4 mai :

Saignée et purgation drostique.

Le 5 mai :

De 7 heures à 12 heures. 3 verres de lacto-sérum.

De 12 heures à 7 heures. Lait allégé (c'est-à-dire lait coupé de lacto-sérum) 1.500 cm 3.

Du 6 au 11 mai :

Régime identique.

Au cours de ce traitement nous avons observé une diminution progressive de la somnolence, une élévation rapide du volume des urines, qui le deuxième jour, passe de 1.500 cm 3 à 2.850 cm 3.

Le 11 mai :

Septième jour de la cure l'exploration rénale et l'examen clinique révèlent une amélioration notable.

Constante d'Ambard = 0,64.
Phénol-Sulfo-Phtaleine = 3.
Urée sanguine = 2 gr. 63.
Albumine = 0 gr. 50.
Tension artérielle = 18-11.

Du 12 au 17 mai.

De 7 heures à 12 heures. Lacto-sérum, 3 verres.

De 12 heures à 7 heures. Lait allégé, 1 litre, Lait pur, 1demi litre, fruits.

L'amélioration des signes cliniques va en s'accentuant. La somnolence disparaît complètement, L'appétit renait.

Le 11 mai.

k = 0,50
P. S. P. = 10
U. S. = 1,94.

Le malade supportant bien le régime, nous continuons à prescrire le lacto-Sérum dans la matinée et dans le reste de la journée 500 cm³ de lait allégé, 1.500 cm³ de lait pur et des fruits.

Le 22 Mai.

Cliniquement le malade était très amélioré, réclamait une alimentation plus substantielle et demandait à se lever.

K. = 0,21
P. S. P. = 10
U. S. = 0,94
Albumine = 0,50.

De juin à octobre

Grâce, semble-t-il, à des cures mensuelles de lacto-sérum d'une dizaine de jours environ, jointes à des cures d'entretien intercallaire (un verre de lacto-sérum le matin à jeun) nous avons maintenu, chez ce grand urémique, le taux de l'urée sanguine entre 0 gr. 80 et 1 gr. L'emploi systématique d'une diététique très simple semble avoir amélioré rapidement l'état de ce vieillard menacé de coma urémique.

Le pronostic demeurait malheureusement très sombre, en raison de l'intensité de la sclérose rénale et V... succombait au cours d'une Broncho-pneumonie, contractée au début d'octobre 1929.

OBSERVATION II

G..., Eugénie, 54 ans.

Sequelles d'hémiplégie gauche. Néphrite chronique avec azotémie et hypertension.

Le 13 janvier 1928, on est appelé au chevet de Mme G..., en proie à une crise très douloureuse d'angine de poitrine. La thérapeutique

classique est mise en œuvre. Nous voyons la malade le lendemain. L'incident de la veille a laissé Mme G. prostrée et somnolente. L'examen somatique nous révèle : une hypertrophie de ventricule gauche ; un clangor du 2e bruit à la base

Tension artérielle = 24-15.
Pouls régulier. — Sclérose artérielle accentuée.
Urines claires, relativement abondantes (12,50 m³).
Albumine = 1 gr. 75.
Urée sanguine = 1,59 ‰

Tout en continuant la mise en œuvre de la thérapeutique classique, nous instituons un régime sévère à base de lacto-sérum et de Lait allégé, diététique en tous points semblable à celle qui a été décrite dans l'observation précédente.

Le 20 janvier :

Disparition complète des signes fonctionnels cardiaques : Dyspnée et douleur réno-sternale ; amélioration de l'état général.

Baisse de la tension artérielle, 23-12.
Diurèse aux environs de 2.500 cm³.
K = 0.27.
P. S. P. = 10.
U. S. = 0,88 ‰

Les jours suivants la sévérité du régime est atténuée. La cure de Lacto-Sérum est continuée (3 verres dans la matinée). On lui adjoint 1 litre de lait coupé de Lacto-Sérum (lait allégé) et un régime hypoazoté.

Cette diététique est instituée du 20 au 30 janvier.

Le 30 janvier :

Urines, 2.500 cm³.
Albumine, 0 gr. 50.
K. = 0,30.
P. S. P. = 10.
U. S. = 0,66 ‰

Le lacto-sérum semble avoir stimulé dans ce cas, les parties du parenchyme rénal demeurées saines et avoir favorisé l'élimination de

l'urée. Depuis cette époque, Mme G... est soumise systématiquement à des cures mensuelles de lacto-sérum. Suivie pendant plus d'un an, cette malade s'est maintenue dans un état satisfaisant.

L'exploration de la fonction rénale pratiquée en décembre 1928 a donné les résultats suivants :

K = 0,25.
P. S. P. = 15.
U. S. = 0,56 ‰
Albumine = 0 gr. 40.

OBSERVATION III

B..., Louise, 80 ans.

Bronchite chronique, sclérose rénale, azotémie.

B... entre à l'infirmerie le 3 janvier 1928. Elle se plaint de céphalée, de bourdonnements d'oreilles et accuse une anorexie marquée.

L'examen de la malade révéla :

Une hypertrophie marquée du ventricule gauche, des artères dures et sinueuses, un pouls régulier.

Tension artérielle = 15-8.

On note en outre :

Une pollakiurie, sans polyurie (1.500 cm³).

Une albuminurie légère (traces).

La présence de cylindres granuleux et de quelques éléments cellulaires.

L'exploration rénale donne les résultats suivants :

K. = 0,35.
P. S. P. = 30.
U. S. = 1,11 ‰.

Traitement :

Lacto-Sérum : 3 verres à jeun,
Lait allégé : 1 litre,
Lait pur : 1 litre.

L'amélioration clinique est rapide.

La Diurèse se maintient aux environs de 2 litres.

L'albumine a disparu.

La céphalée, les bourdonnements d'oreilles ont cessé.

On note une débâcle intestinale assez importante.

Le 13 janvier :

K = 0,24.
P. S.P. = 45.
U. S. = 0,62 %o

On prescrit un verre de Lacto-Sérum pris à jeun auquel on adjoint un litre de lait allégé et le régime hypoazoté. L'amélioration persiste les jours suivants.

Le 7 février :

K = 0,15.
P. S. P. = 40.
U. S. = 0,51 %o.

La malade quitte l'infirmerie le 20 février en bon état.

Elle y reviendra le 20 octobre 1928 à l'occasion d'une poussée de bronchite.

Urée sanguine = 1 gr. 05 (la malade n'avait suivi aucun régime depuis sa sortie de l'infirmerie).

En dehors d'une thérapeutique pulmonaire appropriée, la cure de lacto-sérum et de lait allégé est instituée.

Elle semble là encore avoir donné de bons résultats car l'examen de la fonction rénale nous donne les résultats suivants.

Le 30 octobre :

K = 0,13.
P. S. P. = 40.
U. S. = 0,58 %o

Cette malade suivie depuis un an est actuellement en bon état.

De très nombreuses observations calquées sur celles que nous venons d'exposer pourraient être apportées ici. Ce serait là un exposé fastidieux : La population de l'Hospice de Brevannes, où notre maître applique systémati-

quement la cure de lacto-sérum, est fort riche en vieillards dont les organes sont depuis longtemps fatigués, surmenés et envahis par un processus de sclérose, prédominant sur l'appareil rénal et cardio-vasculaire. Chez ces individus il ne s'agit pas de traiter telle ou telle lésion locale, mais de diminuer le travail de viscères en mauvais état, d'en stimuler les parties demeurées saines et de les remettre dans des conditions de fonctionnement normal.

Dans ces cas les cures de lacto-sérum trouvent leur application la plus courante et peut-être la plus efficace

Nous basant sur les chiffres fournis par l'exploration de la fonction rénale, nous citerons sans commentaires, les résultats obtenus chez quelques-uns de ces polyscléreux :

OBSERVATION IV

D..., Auguste, 63 ans.

Avant la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,25 P. S. P. = 40 U. S. = 1,32 ‰

Pendant la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,23 P. S. P. = 45 U. S = 0,97 ‰

Après la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,17 P. S. P. = 45 U. S. = 0,59 ‰

OBSERVATION V

B..., Charles, 72 ans.

Avant la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,27 P. S. P. = traces U. S. = 1,09 ‰

Après la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,22 P. S. P. = 5 U. S. = 0,63 ‰

OBSERVATION VI

D..., Victor, 50 ans.

Avant la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,09 P. S. P. = 45 U. S. = 0,82 ‰

Après la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,04 P. S. P. = 65 U. S. = 0,38 ‰

OBSERVATION VII

F..., Louis, 71 ans.

Avant la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,31 P. S. P. = 10 U. S. = 1,52 ‰.

Après la cure de Lacto-Sérum :

K = 0,17 P. S. P. = 20 U. S. = 0,64 ‰

OBSERVATION VIII

M..., Hyppolyte, 60 ans.

Avant la cure :

K = 0,27 P. S. P. = 10 U. S. = 0,90 ‰

Après la cure :

K = 0,16 P. S. P. = 20 U. S. = 0,34 ‰

OBSERVATION IX

B..., Octave, 42 ans.

Avant la cure :

K = 0,17 P. S. P. = 25 U. S. = 0,89 ‰

Après la cure :

K = 0,10 P.S.P. = 0,40 U. S. = 0,43 ‰

OBSERVATION X

D..., Séraphin, 60 ans.

Avant la cure :

K = 0,16 P. S. P. = traces U S. = 0,72 ‰

Après la cure :

K = 0,12 P. S. P. = 10 U S, = 0,45 ‰

OBSERVATION XI

G..., Antoine, 63 ans.

Au cours d'une cure de Lacto-Sérum

Dosages de l'urée sanguine :

2 Janvier.....0,77 ‰
12 Janvier.....0,40 ‰
30 Janvier.....0,29 ‰
9 Février.....0,23 ‰

OBSERVATION XII

I..., Augustin, 75 ans

Au cours d'une cure de Lacto-Sérum

Dosage de l'urée sanguine :

11 février.....0,85 ‰
17 février.....0,75 ‰
21 février.....0,57 ‰

B. — L'emploi du lacto-sérum, diurétique de premier ordre, constitue un adjuvant précieux des toni-cardiaques dans le traitement des œdèmes et de l'oligurie des asystoliques.

OBSERVATION XIII

D..., Oscar, 44 ans.

atteint de cardiopathie mitrale, rhumatismale d'ancienne date, entre à l'infirmerie le 7 novembre en état d'Hyposystolie.

Le malade cyanosé, dyspnéique, présente a l'auscultation tous les signes d'une maladie mitrale. Le pouls régulier, ralenti bat à 60. La tension est de 12-9.

Par ailleurs, on note un foie augmenté de volume, débordant de

3 travers de doigts, le rebord costal, sensible à la palpation — de l'œdème malléolaire et de la face postéro-interne des jambes et des cuisses. Les urines sont rares, foncées (400 cm³), albumineuses.

En raison de la Bradycardie présentée par ce malade l'emploi de la digilatine est écarté et on se borne à prescrire une purgation et le régime suivant :

Lacto - Sérum.....	3 verres	dans la matinée
Lait allégé.....	1 litre	

Dès le lendemain la dyspnée est moins intense ; la cyanose moins accentuée. *La Diurèse est passée de 400 cm³ à 1000 cm3.*

Le 9 novembre, les troubles dyspeptiques sont considérablemnet améliorés. Le malade a reposé toute la nuit. La Cyanose a disparu. L'œdème des membres inférieurs est en voie de regression rapide. La diurèse est passée à 1.500 cm³.

Le 10 Novembre la Gêne respiratoire a complètement disparu. Le pouls est toujours ralenti (56).

Le 11 Novembre : La diurèse s'élève à deux litres et se maintiendra les jours suivants entre deux litres et 2 litre ½.

Sous l'influence d'un régime sévère :

Lacto - Sérum.....	3 verres dans la matinée
Lait allégé.....	750 cm³
Lait	750 cm³

les œdèmes se résorbent rapidement, le foie reprend son volume normal, sans adjonction d'aucun autre médicament.

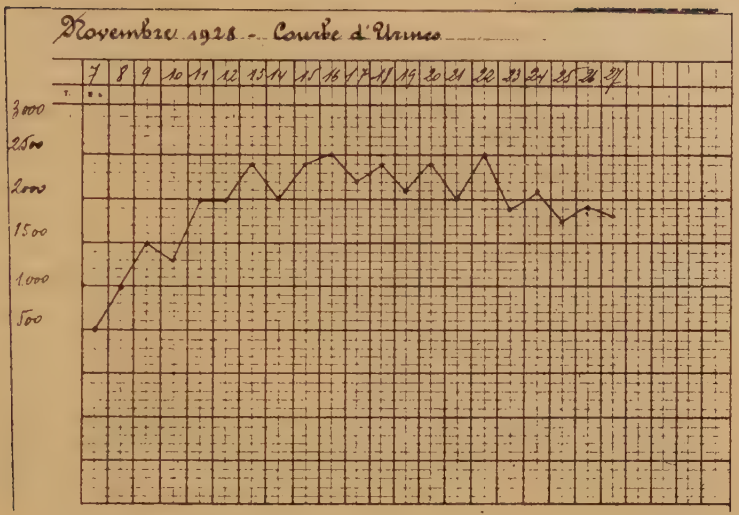
Le 19 novembre : le malade peut être considéré comme guéri.

La tension est de 14.8. Le pouls toujours ralenti bat à 56.

Il reste encore quelques jours à l'infirmerie et observe un régime lacto-végétarien avec prise matinale quotidienne de 1 verre de lacto-sérum.

Le 27 *Novembre* : Le malade quitte l'infirmerie en parfait état.

L'emploi du lait médicament (lacto-sérum et lait coupé de lacto-sérum) a donc suffi chez ce mitral, traité déjà à plusieurs reprises selon les méthodes classiques, à rétablir la diurèse, à faire fondre les œdèmes, sans qu'aucun autre moyen soit concurremment employé.



Nous avons suivi d'autre part, deux malades qui présentaient des crises d'hyposystolie fréquentes et qui entre chacune d'elles restaient infiltrés d'œdèmes. Ceux-ci ont rétrocédé cependant dès qu'une cure sévère à base de lacto-sérum fut rigoureusement instituée.

OBSERVATION XIV

G..., Valentin, 64 ans, entre à l'infirmerie le 2 novembre pour Hyposystolie. Il est hospitalisé à Brévannes depuis mai 1926 en raison de crises d'insuffisance cardiaque fréquentes dont le début semble remonter à 1924.

A son entrée, le malade présente l'aspect classique de l'asystolique, avec œdème considérable des membres inférieurs, tachyarythmie, pouls irrégulier et rapide (110), tension 11-19, oligurie marquée (350 cm³).

On prescrit une purgation drastique et le régime suivant est institué : 3 verres de Lacto-Sérum dans la matinée, lait allégé 1 litre et demi.

Le 3 Novembre :

L'état est stationnaire. Seule la dyspnée est moins intense. *Une bonne diurèse s'est établie* : 1.250 cm³.

Le même régime est maintenu : on lui adjoint la prise matinale de 10 *gouttes de digitaline*.

Le 4 Novembre :

Amélioration nette. Régularisation du pouls qui bat à 80. Les œdèmes commencent à se résorber. La dyspnée a disparu.

Mais de plus, sous l'influence combinée de la digitaline et du lacto-Sérum, il s'est produit une véritable débâcle urinaire, la diurèse passant de 1.200 cm³ à 3.000.

du 5 au 8 Novembre :

La thérapeutique et la diététique ne sont pas changées. Progressivement les symptômes de décompensation cardiaque se sont amendés. Le gêne respiratoire a progressivement disparu. Les œdèmes se sont atténués.

La diurèse, très importante, varie entre 2.500 et 3.200.

Le 9 novembre : En raison de la grande amélioration constatée, le régime est modifié de la façon suivante : 2 verres de Lacto-Sérum le matin à jeun ; 1.500 cm³ de lait allégé. Légumes sans sel, fruits.

Le malade est maintenu à ce régime du 9 au 26 novembre.

La Diurèse se maintient à 2.500 cm³. Les œdèmes se sont presque complètement rebsorbés.

Depuis cette époque, systématiquement, tous les mois, pendant une période de 10 jours le malade est soumis à la cure de Lacto-Sérum que nous venons de décrire sans adjonction d'aucun tonicardiaque. Depuis cette époque, le malade n'a plus présenté l'infiltration œdémateuse légère des membres inférieurs, dont il souffrait d'une manière constante. De plus, ses crises à l'Hyposystolie se sont espacées.

OBSERVATION XV

G..., Lucien, 58 ans, entre à l'infirmerie en décembre 1927 pour Hyposystolie compliquant une cardiopathie rhumatismale ancienne. (La première crise d'hyposytolie remonterait à 1920).

Le 26 décembre :

à l'examen : Tableau classique de l'asystolique bleu, avec dyspnée intense, Tachy-arythmie.
à l'auscultation : gros souffle systolique de la pointe fusant vers l'aisselle.

œdèmes importants des membres inférieurs,

oligurie marquée (500 cm³).

Traitement : Saignée, Drastique. Digilatine (10 gouttes). Lacto-Sérum (3 verres) et lait allégé (1litre).

Le 28 décembre :

Amélioration légère des troubles fonctionnels. Diurèse 900 cm³.

Du 29 au 31 décembre :

Amélioration manifeste coïncidant avec une élévation de la Diurèse à 1.800.

On supprime la digitale mais on maintient le régime Lacto-Sérum (2 verres). Lait allégé (1 litre), purée sans sel, fruits.

Les jours suivants l'amélioration se poursuit. Les gros œdèmes des membres inférieurs disparaissent progressivement tandis que la diurèse se maintient à 2.000.

Le malade qui a suivi pendant un mois un régime végétarien déchloruré avec cure de Lacto-Sérum et de lait allégé, sort de l'infirmerie le 3 février en bon état. Il persiste un peu d'œdème malléolaire.

Pendant 2 ans, nous avons pu espacer les crises d'Hyposystolie et faire disparaître presque complètement l'infiltration œdémateuse des chevilles et des cuisses, que ce malade présentait à l'état chronique. Ceci grâce à des cures mensuelles d'entretien de Lacto-Sérum et de lait allégé. (Pendant 10 jours, un verre de Lacto-Sérum à jeun. Dans la journée, 1 litre de lait allégé. Légumes, fruits).

De nombreuses observations il semble résulter que la cure de Lacto-Sérum chez les cardiaques asystoliques est le meilleur adjuvant des médications spécifiques. En tous cas, elle est infiniment plus efficace que la diète lactée même intégrale.

C. — Le lacto-sérum, grâce à son action diurétique et cholagogue, peut être employé avec succès contre les œdèmes et l'ascite de certaines cirrhoses alcooliques hypertrophiques.

OBSERVATION XVI

R..., Géo, 48 ans, entre à l'infirmerie pour un syndrome ascitique avec œdèmes des membres inférieurs. A son entrée, le 25 mars, le malade, éthylique avoué et gros buveur de vin, présente une augmentation importante de l'abdomen avec circulation collatérale légère. L'ascite de moyenne abondance est décélée aisément par la percussion et le flot.

Les membres inférieurs sont infiltrés d'œdèmes blancs, mous, gardant le godet.

Le malade est subictérique.

Le foie, encore percutable, dépasse les fausses côtes de 2 travers de doigt. Il est sensible à la palpation. La rate est percutable.

On note la présence d'hémorroïdes.

Les urines sont rares (500 cm^3), acajou et contiennent de l'urobiline ;

La tension artérielle est de 13-9. On note quelques signes d'intoxication éthylique. L'examen des autres appareils ne révèle rien d'anormal.

L'exploration de la fonction rénale donne les résultats suivants :

Urée sanguine = 0 gr. 35.

Elimination de la Phénol = 45.

Le malade est soumis immédiatement à un régime sévère sans adjonction de médicaments :

Le premier jour : Lacto-Sérum, 3 verres le matin à jeun.

Dans la journée, un litre de lait allégé.

Le deuxième jour : Lacto-Sérum, 3 verres.

Lait coupé de Lacto-Sérum (lait allégé) 2 litres, pris lentement, par tasse, toutes les 3 heures.

Ce régime est continué pendant 15 jours.

Une amélioration notable apparaît. Le 4e jour en effet la Diurèse est environ de 1100 cm^3.

Le 5 avril les œdèmes des membres inférieurs sont en partie résorbés. Les chevilles seules restent un peu enflées. L'ascite a notablement diminué. Le foie, toujours gros, n'est cependant pas douloureux. Les urines sont claires et abondantes.

Le 10 avril on modifie le régime :

Lacto-Sérum : 3 verres.

Lait allégé : 1 litre.

Pâtes, purées, légumes verts, fruits.

Ce régime est maintenu du 10 au 28 avril, et à cette date l'état du malade est considérablement amélioré. Les œdèmes ont complètement disparu.

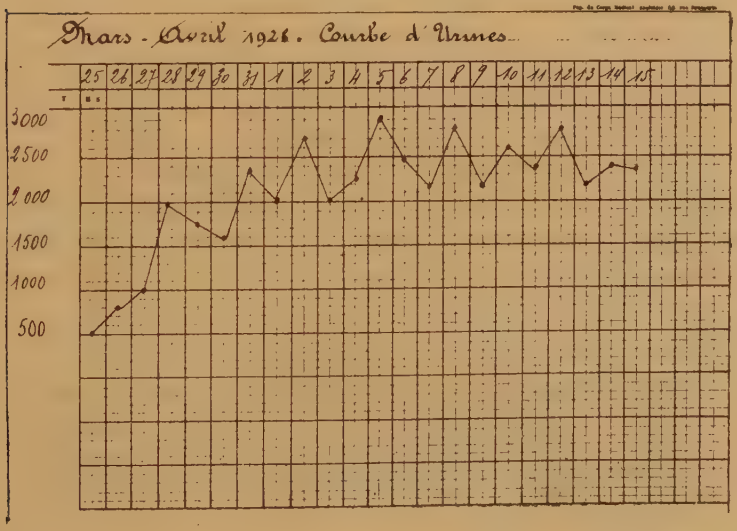
L'ascite ne se retrouve plus que dans la région ombilicale en position genu-pectorale. Le foie n'est plus douloureux .

Les urines sont abondantes et claires et contiennent toujours de l'urobiline.

L'état général est satisfaisant et le malade quitte l'infirmerie le 29 avril.

Le régime à base de Lacto-Sérum semble avoir agi favorablement sur cette ascite, dûe vraisemblablement à une cirrhose alcoolique hypertrophique.

Depuis cette date nous avons suivi R... très régulièrement en ins-



M. 5

tituant une cure mensuelle de lacto-sérum de 8 à 10 jours. Actuellement son état est aussi satisfaisant que possible.

OBSERVATION XVII

S..., cuisinière, 45 ans, entre à l'infirmerie le 25 février parce que depuis quelques mois son ventre augmente progressivement de volume.

A l'examen on note la présence d'une ascite d'abondance moyenne. Le ventre est globuleux et présente une légère circulation collatérale. On note en outre des signes d'hypertension portale et quelques légers symptômes d'insuffisance hépatique.

On note un œdème notable des membres inférieurs remontant jusqu'à mi-cuisse. La malade, buveuse de vin de vieille date, est pâle, subictérique, légèrement amaigrie. On peut délimiter le bord inférieur du foie qui déborde les fausses côtes de deux travers de doigts. La rate est augmentée de volume.

Les urines sont diminuées de volume, hautes en couleur et contiennent de l'urobiline.

La constipation est opiniâtre.

Au cours de cette cirrhose hypertrophique alcoolique avec ascite, un régime analogue au précédent a été prescrit et cette cure très sévèrement appliquée nous a donné d'excellents résultats.

Le volume des urines a rapidement augmenté, les fonctions intestinales se sont régularisées.

Le 15 mars l'ascite avait notablement diminué.

Le 6 avril la malade en bon état quittait l'infirmerie.

Depuis deux ans, cette malade est soumise mensuellement à des cures de lacto-sérum actuellement son état général est satisfaisant et l'ascite ne s'est pas reproduite.

D. — La prescription du lacto-sérum est particulièrement utile au cours des maladies toxi-infectieuses où il y a tant d'intérêt a lutter contre l'intoxication de l'organisme en stimulant le foie et le rein et en favorisant la diurèse.

OBSERVATION XVIII

Ch... Vincent 24 ans, entre à l'infirmerie le 3 novembre 1928.

Il présente un sydrôme infectieux du type grippal. On note à l'examen une langue blanche, un état saburral des voies digestives ,un foie un peu gros, quelques râles de congestion au niveau de la base droite.

Le malade est prostré et se plaint de courbatures pénibles. Température 40,5. Pouls rapide, mais régulier, bien frappé.

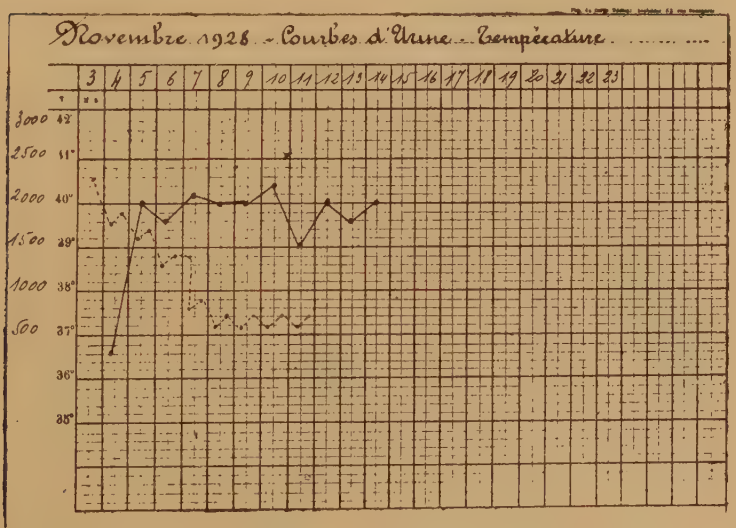
Urines rares (300 cm³) hautes en couleurs, ne contenant pas d'albumine .

Urée sanguine = 0,67 ‰

On prescrit de grands enveloppements humides et la cure ordinaire de lacto-sérum et de lait allégé.

Le 5 novembre :

Améliorations considérables des signes infectieux et débâcle urinaire importante (2litres).



Le jours suivants l'amélioration se poursuit et l'évolution de ce syndrôme avec réaction congestive de la base pulmonaire droite est désormais sans histoire.

Le 9 novembre :

Malade en bon état. Convalescent.

Urée sanguine = 0,44 ‰

Nous avons cité cette observation banale pour montrer que, grâce à l'emploi systématique du lacto-sérum au cours des maladies infectieuses, l'augmentation de la diurèse est précoce et intense. Le rendement du rein étant ainsi considérablement amélioré, l'urée et les toxines microbiennes sont rapidement éliminées hors de l'organisme.

OBSERVATION XIX

(néphrite subaiguë scarlatineuse)

Mademoiselle J..., 23 ans, entre à l'infirmerie le premier octobre pour une angine pseudo-membraneuse accompagnée d'un syndrôme infectieux accentué, dont le début semble remonter au 30 septembre.

La température est élevée à 40°. Le pouls rapide, bien frappé.

On note une oligurie accentuée (250 cm³). Les urines contiennent de l'albumine (0,75) des cylindres urinaires, quelques globules rouges.

Une culture de l'exsudat pharyngé révèle la présence de bacilles pseudo-diphtériques. Outre les soins locaux, nous instituons le régime habituel à base de :

Lacto-sérum, 3 verres (dans la matinée).

Lait allégé, 1 litre ½.

Le 2 octobre :

Etat stationnaire.

Le 3 octobre :

Apparaît une éruption typique de scarlatine. La température ébauche une chute légère à 39° 4

Le 4 octobre :

On note le rétablissement de la diurèse à 1.500 cm³. Les urines contiennent encore 0,25 d'albumine. On ne décèle plus d'hématies dans le culot de centrifigation.

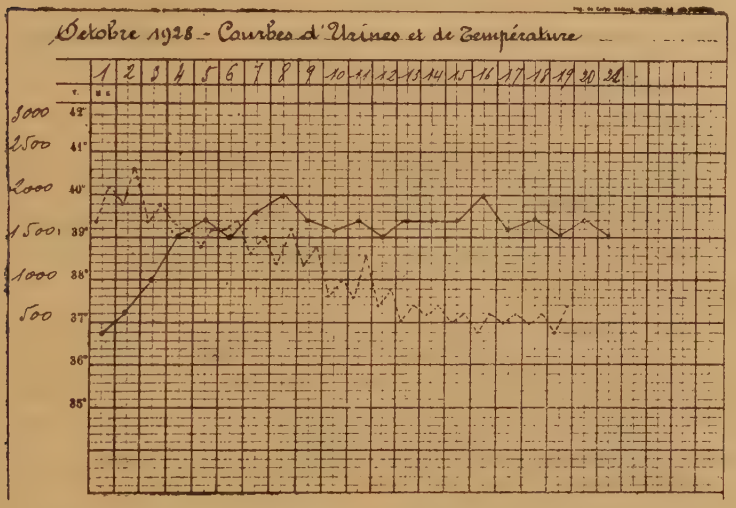
Le 11 octobre :

L'albumine a complètement disparu.

Pendant toute l'évolution de cette scarlatine, la malade est restée soumis eau régime exclusif, lacto-sérum, lait allégé, puis vers le 20e jours, purée sans sel, fruits.

Grâce à cette diététique très simple, la poussée de néphrite subaigue du début a rapidement évolué vers la guérison, et la scarlatine s'est déroulée normalement ne laissant après elle, semble-t-il, aucune séquelles rénales.

Devant ces résultats on comprend que tout fébricitant entrant dans le service de notre maître ingère dès les premières heures de son hospitalisation deux ou trois verres de lacto-sérum. On lui donne ensuite 1 litre de lait allégé et des boissons sucrées.



Les jours suivants on continue à prescrire dans la matinée 3 verres de lacto-sérum. La ration alimentaire d'entretien est fournie par le lait allégé, le lait frais, les laits caillés, les fruits, tant que dure la phase aigüe. Grâce à cette diététique, très simple, à laquelle on joint une thérapeutqiue appropriée, on obtient de beaux et rapides succès.

Les travaux de Maurice Renaud ont donc montré que le lacto-sérum avait une action directe sur l'epithélium rénal en excitant toutes les sécrétions, et surtout celle des substances azotées. Il est possible en outre que le lacto-sérum ait une action périphérique, sur le foie notamment car il excite incontestablement la cellule hépatique.

La séparation du lait médicament et du lait aliment n'est que le premier pas dans l'isolement des principes actifs du lait. Il est possible que l'on arrive à séparer les différents principes actifs du lait. On sait du reste que le lait contient des hormones thyroïdiennes et empêche chez le nourrisson hypothyroïdien les manifestations du myxœdème.

Nous avons vu d'autre part que de nombreuses glandes à sécrétions internes, notamment le corps thyroïde, l'hypophyse, le foie jouait un rôle probable dans la régulation de la diurèse.

Le professeur Rémond, après une longue expérimentation sur l'animal, puis sur l'homme, est arrivé à obtenir d'excellents résultats thérapeutiques dans les syndromes d'insuffisance rénale chronique, en ordonnant tous les 2 jours une injection sous-cutanée de 1 cc. d'extrait parathyroïdien, pendant qu'il donne par la bouche chaque jour, 2 à 3 cachets de un milligramme du même extrait. Le professeur Rémond conseille d'interrompre de temps à autre la médication parathyroïdienne pour la faire alterner avec la prise 3 fois par jour de 1 gramme de poudre de foie. Cette médication entraîne une amélioration clinique rapide qui est parallèle du reste avec les modifications sérologiques. Ce procédé thérapeutique découle

de toute une série de recherches concernant les rapports entre l'insuffisance parathyroïdienne et les accidents urémiques observés à la suite de l'ablation des glandes parathyroïdes. L'opothérapie parathyroïdienne combat l'intoxication urémique et diminue l'azotémie et le taux de la constante d'Ambard. Comment expliquer cette action ?

On est en droit de supposer d'après les travaux de Schafer, que la tétanie parathyréoprive est due à l'accumulation dans le sang d'un certain nombre de toxines habituellement éliminées par la foie. M. Platon et Findlay ont établi que l'une de ces substances toxiques était la guanidine, dont le métabolisme, assuré par le foie, est contrôlée par les parathyroïdes. Celles-ci en effet, secréteraient une substance qui viendrait exciter la fonction antitoxique du foie vis à vis de la guanidine.

Or ,ce corps est un des éléments les plus toxiques du groupement des protéines, qui contribuent à la formation de l'azote résiduel et Rémond et ses élèves ont trouvé que chez les urémiques le taux de la guanidine du sang était plus élevé qu'à l'état normal (0,077 pour 1000 au lieu de 0,030). D'autre part le taux de la cholesterinémie est très augmenté au cours de l'urémie. Rémond a même fini par établir un quotient (*azote résiduel cholestérine*) qui, chez les azotémiques peut renseigner sur la valeur fonctionnelle du foie et qui varie de 7 à 9 chez les sujets normaux, alors qu'il s'abaisse à 4 ou 3,5 chez les urémiques. C'est donc en supposant le foie inférieur à sa tâche au cours de l'insuffisance rénale que Rémond prescrit l'opothérapie hépatique, alternant avec l'opothérapie parathyroïdienne. Les améliorations cliniques seraient parallèles aux modi-

fications sérologiques, ces travaux sont fort intéressants et en tous cas le traitement paraît sans danger dans l'insuffisance rénale, Rémond ne mentionnant aucune contre-indication.

L'opothérapie hépatique peut du reste être employée dans les œdèmes et les oliguries d'origine hépatique.

En 1925 Landau et Held, médecins de l'hôpital Wola de Varsovie ont vanté l'action diurétique de la bile, à la dose de 4 grammes de poudre de bile par jour, par doses fractionnées.

L'emploi de la médication thyroïdienne chez des sujets atteints de néphrites œdémateuses avec albuminurie parfois assez élevée ou d'œdèmes d'origine cardiaque, a été repris ces années dernières. Les doses journalières employées dans ces cas ont varié de 10 à 50 centigrammes d'extrait thyroïdien et ont même atteint dans certains cas exceptionnels 1 gr. 20. Pour ne pas se départir de la prudence nécessaire, il est indispensable de débuter par des doses faibles et d'augmenter progressivement celles-ci en surveillant le malade. Si après 15 jours de traitement intensif et continu on n'obtient pas de diurèse, l'extrait thyroïdien continuera à être inactif et devra être cessé. Cette thérapeutique fournit ses plus beaux succès chez les sujets hypothyroïdiens dont le métabolisme basal est au dessous de la moyenne .

La question du rôle diurétique de l'extrait hypophysaire est encore en pleine évolution et ne semble pas être encore arrivée au stade des déductions pratiques.

L'opothérapie rénale, sous forme de rein frais, de poudre de rein désséché, d'extrait glycériné ou aqueux est

relativement peu employée. Cette médication est souvent mal supportée et peut entraîner des accidents.

En résumé, la sécrétion urinaire nous apparait comme une fonction organique probablement régie par les sécrétions internes contrôlées par le système nerveux autonome. Si nous connaissions exactement la nature des substances qui président à la régulation de cette fonction, il est probable que nous nous trouverions rapidement en possession d'un véritable diurétique physiologique. Quelle en est la nature probable ? Est-ce une base purique ? Eventualité possible, mais en dehors des preuves indirectes du diabète insipide et de la constitution chimique de la théobromine, rien ne nous permet actuellement de nous orienter dans ce sens. Le Lacto-Sérum stimule indfféremment le rein sain et le rein pathologique. Ceci est une preuve de plus en faveur de la nature hormonale de son principe actif. Il est peu probable qu'il agisse par l'intermédiaire du lactose qu'il contient. Ce sucre, dont les propriétés diurétiques furent utilisées la première fois par G. Sée est en réalité un fort médiocre médicament et nécessite de très fortes doses (100 grammes). Le lacto-sérum ne renferme qeu 40 grammes par litre environ. Les sucres, notamment le glucose, ne sont diurétiques qu'administrés par la voie intraveineuse, et ils semblent plutôt agir comme facteur d'hypertonicité du sérum. (Le sérum salé hypertonique agit dans le même sens).

Il nous semble que l'étude des propriétés diurétiques du lacto-sérum, la mise en évidence du rôle des sécrétion internes dans la régulation de la diurèse ont ouvert

une voie nouvelle à la médication diurétique. Comme dit très justement Pic « les médicaments diurétiques sont pour la plupart des réno-irritants, depuis la simple vasodilation jusqu'à l'inflammation ». La découverte du stimulant physiologique de la diurèse devra nous fournir une substance non toxique, comme le lacto-sérum par exemple. Mais malgré les avantages considérables que le petit lait présente sur le lait, il n'en constitue pas moins une médication encore empirique, dont l'action ne peut jamais présenter la certitude et la maniabilité d'un principe actif isolé à l'état pur.

CHAPITRE VI

Indication des Diurétiques et Choix du Médicament

INDICATION DES DIURÈTIQUES ET CHOIX DU MÉDICAMENT

Les indications de la médication diurétique se sont limitées ,nous l'avons vu avec les progrès de la thérapeutique. Actuellement la plus importante de ces indications semble être avant tout les troubles du métabolisme de l'eau : les œdèmes. Bien que nos connaissances concernant la pathogénie des œdèmes soient en pleine évolution, il nous est nécessaire de distinguer provisoirement des œdèmes cardiaques, rénaux et hépatiques. Cette division est uniquement clinique et ne répond peut-être à aucune conception pathogénique, mais leur physiopathologie ne semble pas encore suffisamment élucidée pour servir de base à une classification pratique.

En dehors des œdèmes, les *maladies infectieuses aigües* semblent constituer une des indications importantes de la médication diurétique. La sécrétion urinaire est un facteur important de l'élimination des toxines microbiennes.

Mais sous prétexte de désintoxiquer le malade il nous semble peu logique de l'intoxiquer par un diurétique à action douteuse. En dehors de la digitaline à doses faibles qui en même temps soutiendra le cœur, il n'y a guère que le régime lacté ou mieux le lacto-sérum qui nous semble indiqué.

Dans les *néphrites* certains diurétiques sont sévèrement proscrits, comme le mercure, l'urée, les sels de potassium. D'autres semblent être dénués d'action comme les diurétiques interstitiels. Trois méthodes trouvent ici leur indication principale ici : la cure de déchloruration, la théobromine et le lait. Les travaux de Widal ont montré l'action du régime déchloruré ; les azotémies par carence en chlore ne doivent pas apporter de restrictions à l'usage modéré de cette méthode. Il conviendra néanmoins de surveiller la déchloruration par le dosage du chlorure de sodium et de l'urée du sang. L'action du régime déchloruré est rapide et il nous semble inutile de prolonger la cure si ses effets ne se manifestent pas au bout de quelques jours. Il en est de même pour la théobromine qui n'agit guère au de-là de 5 jours. La scille peut parfois être indiquée surtout en cas de retention azotée. Le régime lacté est l'adjuvant classique du traitement des néphrites. Le lacto-sérum peut même figurer dans un régime hypoazoté car sa teneur en albumine est négligeable. Il remplace avantageusement la diète hydrique car il met le tube digestif à un repos aussi complet que l'eau et son pouvoir diurétique est beaucoup plus important.

Les œdèmes cardiaques relèvent avant tout des toni cardiaques. Il est d'usage de faire suivre la cure digitali-

que de l'administration de théobromine. Il semble qu'il soit plus logique, en cas d'œdèmes importants, de commencer par les diurétiques, qui, en levant le barrage constitué par les œdèmes périphériques, faciliteront l'action de la cure toni-cardiaque. Là encore le lait et le lacto-sérum seront les adjuvants précieux de cette cure. Ce n'est qu'en ce cas d'œdèmes rebelles que l'on aura recours aux composés mercuriels, constituant parfois une véritable médication héroïque.

Les *œdèmes hépatiques* constituent le type de l'œdème périphérique ou dyscrasique où le facteur hydrophilie tissulaire et le primum movens. La théobromine semble complètement dépourvue d'action dans ces cas qui constituent par contre les indications de choix des diurétiques tissulaires, notamment du chlorure de calcium. Les composés mercuriels fournissent également de beaux succès. Le lactosérum et l'opothérapie y sont formellement indiqués, et non seulement à titre adjuvant, car leur action semble parfois véritablement spécifique.

Nous avons tenté de résumer les conclusions pratiques qui se dégagent des progrès récents faits par la thérapeutique diurétique. Nous sommes obligés de reconnaître qu'il nous reste encore beaucoup de lacune à combler, beaucoup d'erreurs à redresser, mais nous sommes persuadés que les nouvelles voies ouvertes ces dernières années nous conduiront vers une thérapeutique rationnelle et scientifique.

CONCLUSIONS

1° La Diurèse semble dépendre de deux facteurs : un facteur rénal, fonction de l'intégrité de la cellule rénale et un facteur tissulaire complexe : l'hydrophilie.

2° Il ne semble pas possible actuellement de distinguer des diurétiques à action purement rénale et à action uniquement tissulaire. Les diurétiques agissent d'une manière complexe sur les deux facteurs à la fois.

3° Néanmoins la diurèse est probablement soumise au jeu de certaines substances régulatrices. Cette hypothèse non encore confirmée, ouvrirait la voie à une catégorie nouvelle de diurétiques, dont l'action serait véritablement physiologique.

4° L'action thérapeutique du lacto-sérum paraît être due à une substance à isoler, stimulant les fonctions rénales. Si cette hypothèse se confirmait le Lacto-Sérum pourrait être considéré comme un diurétique physiologique.

Vu : *Le Doyen*,
H. ROGER

Vu : *Le Président de la Thèse*,
F. BEZANÇON

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

Achard. — Troubles des échanges nutritifs.

— Echange d'eau dans l'organisme. Journal Méd. Fr. juillet 1922.

— Aperçu de la physiologie et de la pathologie gén. du système lacunaire.

Ambard. — Arch. des mal. des reins et des organes génito-urinaires. N° 6, mai 1929.

Aubel et Mauriac. — Rapport au XIX[e] Congrès fr. de médecine, Paris 1927.

Blondel. — Chlorure de calcium dans les maladies des reins. Hôpital. Novembre 1929 A.

Blum L. — Compte rendu de l'Ac. des Sciences, 24 oct. 1921.

— Compte rendu de l'Ac. des Sciences, 16 janvier 1928.

— Aubel et Hausknecht : Soc. Méd. Hôp. Paris, 25 novembre 1921.

— Action diurétique des sels de calcium. Journal Méd. français, juillet 1922.

Blum E. et Schwab. — Presse Méd. 16 décembre 1922.

— Presse Méd. 7 novembre 1928.

— Société Médicale des Hôpitaux. Paris. 6 décembre 1928.

Buchner. — Dissertation de diuréticorum agendi modo et usu. Halle 1745.

Camus et Gournay. — Compte rendu Société de biologie. 1923-1924.

— Compte rendu Académie des Sciences 1923.

Carnot et Rathery. — Action diurétique des urines de crise. Paris Médical 1922.

Castaigne. — Diététique des néphrites en général. Journal Méd. français, juillet 1921.

Chenisse. — Médication diurétique. Presse Méd. 12 janvier 1921.

Coutière. — Reins. Biologie Méd. octobre 1928.

Cow. — Einige Studien über Diurese. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912 t. 69 p. 393.

Ebenstreit. — De diuresi criticâ. Erfurt 1756.

Feuillé. — Œdèmes et leucopathie. Journal Méd. franç. décembre 1927.

Foussagrives. — Traité de thérapeutique appliquée. Montpellier 1878.

Fujimaki et Hildebrandt. — Uber den Einfluss von Thyroxine auf die Diurese. Arch. f. Path. u. Pharm. 1924.

Govaerts. — Rapport au congrès fr. de Méd. 1927.

Josuè et Parturier. — Soc. Méd. Hôp. Paris 1917.

Kayser et A. E. de Costa. — Polyurie, allantoinurie et centres végétatifs, Réunion de l'Association des physiologistes. 1928.

Labbé M. — Metabolisme de l'eau.

— et Violle. — C. R. Soc. Biol. 1925. t. 92, p. 963.

Landeau et Held. — La bile, médication diurétique. Presse Médicale 14 mars 1925.

Laure. — Th. d'agrégation 1878.

Leblanc A. — Thèse Paris 1919.

Leclerc. — Presse Méd. 1922 .

Levent. — Sur le renouvellement d'une technique ancienne : le lacto-sérum. *Gaz. Hôp.* 17 oct. 1928.

Lévy. — Th. Paris 1917.

Loeper et Duron. — Le facteur extra-rénal dans la diurèse par les composés mercuriels organiques. *Progrès Méd.* 10 août 1929.

Luquet. — La scille diurétique azoturique. Presse Méd. 1912.

Manquat. — Traité de thérapeutique 1900.

Mayer et Schaffer. — Recherches sur les constantes cellulaires. J. de Phys. et de Path. gén. 1914 t. 19, pp. 1 et 23.

Molitor et Pick. — Zur Kentniss der Pituitrinwirkung auf die Diurese. Arch. f. exp. u. Pharm. 1924, t. 101.

Molitor et Pick. — Die Bedeutung der Leber für die Diurese. *Ibidem* 1923, t. 97.

Mouquin, Giroux et Schmidl. — Paris Méd. 14 mai 1927.

Nonnenbruch. — Uber die Wirkung der Diuretica der Purinreihe auf die Stoffaustausch zwischen Geweben und Blut. Arch. exp. P. u. P. 1921 t. 91.

Pasteur Valery Radot. — Thèse Paris 1918.

Pasteur Valery Radot et Nicaud. — Rapport au congrès fr. de Méd. 1927.

— Soc. Méd. Hôpitaux de Paris. 12 octobre 1928.

Pelissier, Schmidl et Jean. — Presse Méd., 22 juin 1927.

Perrin. — De l'action du glucoside cristallisé du bulbe de scille. Concours Méd. 15 mai 1927.

Pic. — Rapport au congrès de Méd. 1911 Lyon.

— Les médicaments diurétiques. J. Méd. fr. 1922 pp. 289-302.
Bibiographie importante.

Pichot. — Les diurétiques à travers les âges. Th. Lyon 1913.

Platon N. et Findlay — Kuart J. of. Exp. Phys. vol. 10. 1917.

Rathery. — Physiologie normale et pathologique du rein in Traité Roger Binet.

— Société médicale des hôpitaux, 20 juillet 1928.

— et Maximin. — Soc. Méd. Hôp. 22 juillet 1927.

Ravina. — Opoth. tyroïdienne dans les néphrites et les cardiopathies. Presse Médicale (15 août 1925).

Rémond et Colombies. — Congrès fr. de médecine Montpellier 16 octobre 1929.

— L'Hôpital 1930 n° 260.

— Minvielle. — Ac. de médecine 25 janvier, 6 février, 6 mars 1917.

— Gazette des Hôpitaux 1921 n° 41.

Renaud M. — L'utilisation rationnelle du lait en thérapeutique, Masson 1928.

Renaud, Muller et Miget. — Sur l'excitation fonctionnelle du rein normal par l'ingestion de lacto-sérum. Soc. Biol., 17 mars 1928.

— Amélioration du rendement fonctionnel du rein pathologique par l'ingestion de L.-S. S. Biol. 24 mars 1928.

— L'élimination du ph-s-pht après ingestion de lacto-sérum. Soc. Biol. 21 avril 1928.

Renaud M. — Les propriétés thérapeutiques du lacto-sérum. Ac. Méd. 5 juin 1928.

— Le lait agent thérapeutique. Soc. Méd. Hôp. 24 mai 1928.

— Indications des cures de lacto-sérum. Soc. Méd. Hôp. 7 juin 1928 .

Schaal. — Schilddrüse und Flussigkeitaustausch. Bioch. Zeitschr. 1922, t. 132.

Schaffer E.-A. — Larre Med. Lecture, 1913 (Standford. Californie).

Schmidl. — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques mercuriels de la série cyclique. Th. Paris 1927.

Sternberg M. — Mediz. Klinik 1923 t. XIX n° 13.

Stewart. — Chlorure de calcium dans œdème par défaillance cardiaque. American Heart Journal. Juin 1929.

Tiffeneau et Boyer. — Paris Méd. 1924. pp. 475-480.

Trousseau et Pidoux. — Traité de thérapeutique. 1843.

Widal et Lemierre. — Pathogénie de certains œdèmes brightiques. Action du chlorure de sodium ingéré. Soc. Méd. Hôp. Paris 12 juin 1903 .

— A propos de la rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque. Soc. Méd. Hôp. Paris 19 juin 1903.

— et Javal. — La cure de déchloruration. Soc. Méd. Hôp. 26 juin 1903.

Wood. — Therapeutica materia medica. Philadelphia, 1874.

IMPRIMERIE
A. OLIVIER
- FALAISE -